

EDITIA A 18-A

HARRISON

MANUAL DE MEDICINĂ

LONGO | FAUCI | KASPER
HAUSER | JAMESON | LOSCALZO

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
LONGO, DAN L.
Harrison: Manual de medicină / Dan L. Longo; trad.: Ana-Irina Gruescu. – Bucureşti: Editura ALL, 2014
Index
ISBN 978-606-587-332-2

I. Gruescu, Ana-Irina (trad.)

61

Editura **ALL:**
Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – Bucureşti
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
Distribuţie: 021 402 26 30;
021 402 26 33
Comenzi: comenzi@all.ro
www.all.ro

Redactare: Bianca Vasilescu
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Liliana Urian
Design copertă: Alexandru Novac

EDITIA A 18-A

HARRISON

MANUAL DE MEDICINĂ

LONGO | FAUCI | KASPER
HAUSER | JAMESON | LOSCALZO

EDITORI

Dan L. Longo
Professor of Medicine, Harvard Medical School;
Senior Physician, Brigham and Women's Hospital;
Deputy Editor, *New England Journal of Medicine*,
Boston, Massachusetts; Adjunct Investigator,
National Institute on Aging, National Institutes of Health,
Bethesda, Maryland

Anthony S. Fauci
Chief, Laboratory of Immunoregulation;
Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Dennis L. Kasper
William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of
Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School;
Director, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham
and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Stephen L. Hauser
Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman,
Department of Neurology, University of California, San Francisco,
San Francisco, California

J. Larry Jameson
Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University
of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Executive
Vice-President, University of Pennsylvania Health System,
Philadelphia, Pennsylvania

Joseph Loscalzo
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard
Medical School; Chairman, Department of Medicine;
Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston,
Massachusetts

CUPRINS

SECȚIUNEA 3 Forme de prezentare și manifestare a bolilor

SECȚIUNEA 7 Bolile infecțioase

SECȚIUNEA 8 Cardiologie

SECȚIUNEA 9 Pulmonologie

SECȚIUNEA 13 Endocrinologie și metabolism

SECȚIUNEA 14 Neurologie

COLABORATORI

EDITORI ASOCIAȚI

GERHARD P. BAUMANN
Professor of Medicine Emeritus
Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

S. ANDREW JOSEPHSON
Assistant Professor of Neurology, Director, Neurohospitalist Program
University of California, San Francisco
San Francisco, California

CAROL A. LANGFORD
Director, Center for Vasculitis Care and Research
Department of Rheumatic and Immunologic Diseases
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

LEONARD S. LILLY
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief, Brigham and Women's/Faulkner Cardiology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

DAVID B. MOUNT
Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
Associate Physician, Renal Division, Brigham and Women's Hospital
Staff Physician, Renal Division, VA Boston Healthcare System
Boston, Massachusetts

EDWIN K. SILVERMAN
Associate Professor of Medicine
Chief, Channing Division of Network Medicine
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

NEERAJ K. SURANA
Instructor in Pediatrics
Harvard Medical School
Assistant in Medicine
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Numerele reprezintă capitolele scrise de fiecare colaborator.

GERHARD P. BAUMANN
1, 3, 4, 7, 8, 24, 25, 30, 32, 35, 36, 127, 179–190, 210, 213, 218, 220

ANTHONY S. FAUCI
28, 33, 48, 49, 53, 65, 66, 114, 161–178

STEPHEN L. HAUSER
6, 17–23, 54–63, 84, 191–209, 211, 212, 217

J. LARRY JAMESON
1, 3, 4, 7, 8, 24, 25, 30, 32, 35, 36, 127, 179–190, 210, 213, 218, 220

S. ANDREW JOSEPHSON
6, 17–23, 54–63, 84, 191–209, 211, 212, 217

DENNIS L. KASPER
13, 26, 29, 31, 34, 64, 85–113, 115–118, 141, 154, 214

CAROL A. LANGFORD
28, 33, 48, 49, 53, 65, 66, 114, 161–178

LEONARD S. LILLY
11, 12, 14, 37, 38, 40, 119–126, 128–136, 215

DAN L. LONGO
9, 10, 27, 43–47, 50, 51, 67–83, 158–160, 216

JOSEPH LOSCALZO
5, 11, 12, 14–16, 37–42, 52, 119–126, 128–153, 155–157, 215

DAVID B. MOUNT
42, 52, 147–153, 155–157

EDWIN K. SILVERMAN
5, 15, 16, 39, 41, 137–146

NEERAJ K. SURANA
13, 26, 29, 31, 34, 64, 85–113, 115–118, 141, 154, 214

PREFAȚĂ

Harrison's Principles of Internal Medicine (HPIM) oferă un volum cuprinzător de informații importante pentru înțelegerea aspectelor biologice și clinice ale îngrijirii de calitate a pacienților. Este în continuare principala carte de referință pentru studenți și medici. Cu un fond de cunoștințe medicale într-o rapidă dezvoltare și cu restricțiile de timp asociate cu responsabilitățile îngrijirii pacienților în contextul medical modern, nu este întotdeauna posibil să fie citite texte detaliate despre manifestările clinice, fiziopatologia, etiologia și tratamente înainte sau imediat după consultul unui pacient. Din aceste motive, printre altele, în anul 1988, editorii acestei cărți au condensat inițial fragmente ale HPIM într-o versiune de buzunar, *Manualul de medicină Harrison*. Asemenea anterioarelor șapte ediții, noua versiune a lucrării, extrasă din a 18-a ediție a HPIM, prezintă caracteristicile cheie ale diagnosticului, ale manifestărilor clinice și ale tratamentului principalelor afecțiuni care ar putea fi întâlnite în practica medicală zilnică.

Editorii pun accent pe faptul că *Manualul* nu ar trebui să înlocuiască o analiză amănunțită a problemei clinice, dar ar trebui să fie folosit ca o sursă oricând disponibilă de informații sumarizate, folositoare și bine structurate, care vor fi utile „pe loc" și vor pregăti cititorul pentru o analiza amănunțită ulterioară ca urmare a parcurgerii informațiilor complete. Manualul a avut o popularitate din ce în ce mai mare pe parcursul anilor, aceasta datorându-se, în parte, formatului extrem de folositor în stabilirea unui diagnostic inițial, descrierea rapidă a patogenezei și schițarea metodelor de gestionare a bolii în cadrul clinic care este mereu supus presiunii timpului. Formatul color sporește viteza cu care cititorul va putea localiza și folosi informațiile din capitole. Manualul a fost scris pentru a se putea realiza cu ușurință și rapiditate referințele către ediția a 18-a a HPIM unde poate fi găsit textul complet, iar editorii recomandă ca acesta – sau site-ul Harrison's online – să fie consultat cât de repede permite timpul disponibil. Asemeni edițiilor precedente, această cea mai recentă ediție a Manualului încearcă să țină pasul cu evoluția continuă și câteodată extrem de rapidă a practicilor din medicina internă. Din acest punct de vedere, fiecare capitol a fost revizuit și au fost realizate noi capitole acolo unde s-a considerat necesar. Formatul cărții a fost simplificat pentru a permite o utilizare mai rapidă a textelor abreviate, folosindu-se numeroase tabele și grafice pentru a ghida și facilita luarea deciziilor la locul de îngrijire.

Am dori să mulțumim prietenului și colegului nostru dr. Eugene Braunwald pentru multiplele contribuții și ani de sfaturi înțelepte pentru modelarea manualului și a tuturor publicațiilor din marea familie Harrison.

MULȚUMIRI

Editorii şi McGraw-Hill aduc mulţumiri colectivului editorial, care, prin asistenţa şi răbdarea acordate, a făcut posibilă apariţia la timp a acestei ediţii.

Din partea editorilor: Pat Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Marie E. Scurti, Kristine Shontz și Stephanie Tribuna.

Din partea McGraw-Hill: James F. Shanahan, Kim J. Davis şi Catherine H. Saggese.

De asemenea, editorii mulţumesc colaboratorilor ediţiilor anterioare ale acestui Manual, a căror activitate a constituit baza pentru multe dintre capitolele acestei ediţii: Eugene Braunwald, Joseph B. Martin, Kurt Isselbacher, Jean Wilson, Tamar F. Barlam, Daryl R. Gress, Michael Sneller, John W. Engstrom, Kenneth Tyler, Sophia Vinogradov, Dan B. Evans, Punit Chadha, Glenn Chertow şi James Woodrow Weiss.

AVERTISMENT

Medicina este un domeniu aflat în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi lucrări de cercetare și experiențe medicale practice ne măresc cunoașterea, sunt necesare modificări ale tratamentelor medicamentoase. Autorii și editorii acestei cărți au verificat toate sursele considerate a fi de încredere în efortul de a oferi informații complete și în general în conformitate cu standardele acceptate în momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea existenței erorii umane sau a modificării conceptelor științelor medicale, nici autorul, nici editorul și nicio altă parte implicată în pregătirea sau publicarea lucrării curente nu pot garanta în totalitate că toate aspectele sunt precise sau complete, și își declină orice responsabilitate pentru orice eroare ori omisiune sau pentru rezultatele obținute din folosirea informațiilor conținute de această lucrare. De aceea, cititorii sunt sfătuiți să verifice înainte de utilizare informațiile incluse în cutia fiecărui medicament pentru a fi siguri că datele conținute de lucrarea de față sunt exacte și că nu au fost realizate modificări în doza recomandată sau în contraindicațiile administrării. Aceste recomandări sunt în special importante în privința medicamentelor noi sau folosite mai puțin.

CAPITOLUL 1

Evaluarea inițială și documentele de internare pentru pacient

Pacienții sunt internați în spital atunci când: (1) se prezintă la medic cu o problemă de diagnosticare complexă care nu poate fi stabilită în siguranță sau într-un mod eficient în condițiile de cabinet; sau (2) pacienții au o problemă acută și necesită teste de diagnosticare, intervenții și tratamente. Decizia de a interna un pacient include identificarea serviciului clinic potrivit (de exemplu, medicină internă, urologie, neurologie), nivelul de îngrijire (observație, salon general, telemetrie, terapie intensivă) și a consultanților necesari. Internarea ar trebui să fie întotdeauna însoțită de o comunicare clară cu pacientul și familia sa, atât pentru obținerea de informații, cât și pentru a se explica lucrurile care sunt așteptate să aibă loc odată cu internarea în spital. Pacienții au de multe ori mai mulți medici și, în funcție de natura problemelor clinice, aceștia ar trebui să fie contactați pentru a se obține o anamneză relevantă și pentru a asista îngrijirea în timpul internării sau după. Dosarele medicale electronice promit a facilita comunicarea de informații medicale între medici, spitale și alte persoane responsabile cu îngrijirea pacienților.

Varietatea afecțiunilor îngrijite de către medicii interniști este enormă. În timpul unei singure zi de lucru dintr-un departament de medicină generală nu este chiar neîntâlnit ca un medic, în special rezidenții în timpul stagiilor, să interneze zece pacienți cu zece diagnostice diferite care afectează zece sisteme de organe diferite. Având în vedere această varietate a bolilor, este important ca abordarea oricărei noi internări să fie sistematică și consistentă.

Medicii sunt deseori îngrijorați că fac erori de delegare. Exemple de acest fel ar include prescrierea unui antibiotic nepotrivit pentru un pacient cu pneumonie sau o greșeală de calcul al unei doze de heparină pentru un pacient cu tromboză venoasă profundă. Cu toate acestea, erorile prin omisiune sunt, de asemenea, comune și pot avea ca rezultat pacienți cărora le sunt refuzate intervenții care ar putea să le salveze viața. Între exemplele simple putem include: a nu verifica o analiză a lipidelor pentru un pacient cu boală cardiacă coronariană, a nu prescrie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) unui diabetic cu albuminurie sau a uita să administrăm calciu, vitamina D și un bifosfat oral unui pacient cu fractură de șold osteoporotică.

Medicina în cazul pacientului spitalizat se concentrează în mod normal pe diagnosticarea și tratamentul problemelor medicale acute. Cu toate acestea, majoritatea pacienților au mai multe probleme medicale care afectează diferite sisteme de organe, și este la fel de important în prevenirea complicațiilor nosocomiale. Prevenirea complicațiile frecvente din spitale, cum ar fi tromboza venoasă profundă, ulcerul peptic, infecții de cateter, căderile, delirul și ulcerele de presiune reprezintă un aspect important al îngrijirii tuturor pacienților din secția de medicină internă.

O abordare consecventă a procesului de admitere în spital a pacientului ajută la asigurarea unei fișe de internare clare și comprehensive care poate fi scrisă și implementată într-o manieră potrivită. Sunt mai multe metode mnemotehnice care pot fi folosite ca memento-uri utile când scrieți fișele de internare. O listă

sugerată pentru fișele de internare este prezentată mai jos și include mai multe intervenții menite să prevină cele mai frecvente complicații nosocomiale. Atunci când sunt proiectate să prezinte prompt seturi structurate de fișe de internare, sistemele informatice pot fi de asemenea de ajutor. Cu toate acestea, ele nu ar trebui să fie folosite în detrimentul fișelor de internare potrivite pentru fiecare pacient.

Metodă mnemotehnică pentru fișă: ADMIT VITALS AND PHYSICAL EXAM

- Admitere la: serviciul (Medicină internă, Oncologie, Terapie intensivă); menționați starea (acută sau observare).
- Diagnostic: enunțați diagnosticul în lucru care determină nevoia spitalizării curente.
- MD (Dr.): numele medicului de gardă, al rezidentului, al studentului, al doctorului care se ocupă de îngrijirea primară și al consultanților.
- Izolare: enunțați nevoia de izolare respiratorie sau de contact și motivul pentru aceasta.
- Telemetrie: indicații pentru telemetrie și parametrii pentru monitorizare.
- Semnele vitale (VS-*vital signs*): frecvența VS, specificați și necesitatea puls-oximetriei și VS ortostatice.
- Acces i.v. și soluția i.v. sau TPN (vezi Cap. 2).
- Terapeuți: necesitatea terapiei respiratorie, a vorbirii, fizică și/sau ocupațională.
- Alergii: specificați și tipul de reacție adversă.
- Laborator (analize): hemoleucogramă, chimia sângelui, teste de coagulare, grupa sangvină, teste speciale.
- Studii imagistice: CT (cereți și cu contrast), ecografii, angiograme, endoscopii etc.
- Activitate: instrucțiuni de ambulator/gestionare a greutății, precauții și rețineri cu privire la căderi/convulsii.
- Ordine de îngrijire: chemați un intern dacă (xyz), de asemenea cereți I/O, cântărire zilnică și glicemie.
- Dieta: include ordine de NPO și hrănirea pe sondă. Enunțați dacă doriți reluarea dietei după realizarea testelor.
- Prevenirea ulcerului peptic: inhibitor al pompei de proton sau misoprostol pentru pacienții cu risc ridicat de apariție.
- Heparină sau altă modalitate (warfarină, încălțări de compresie) pentru profilaxia TVP.
- (*Yank*) Îndepărtați toate sondele Foley și liniile centrale neesențiale pentru a preveni infecțiile iatrogenice.
- (*Skin care*) Îngrijirea pielii: preveniți durerile provocate de presiunea pe călcâie prin folosirea protecțiilor de călcâie, a saltelelor cu aer și îngrijirea rănilor.
- Încurajarea spirometriei: preveniți atelectazia și pneumonia nosocomială.
- Calciu, vitamină D și bifosfonați în cazul folosirii corticosteroizilor, al fracturilor de os sau al osteoporozei.
- Aspirină și inhibitori ECA. Folosiți pentru aproape toți pacienții cu boală coronariană sau diabet zaharat.
- Lipide: evaluați și tratați toți pacienții cardiaci și vasculari pentru hiperlipidemie.
- ECG: pentru aproape toți pacienții cu vârsta > 50 de ani în momentul internării.
- Radiografii: radiografie toracică, abdominală, evaluați liniile centrale și tubul endotraheal.
- (*Advance directives*) Dorințele de îngrijire: cod complet sau DNR (ordin de interzicere a resuscitării); menționați dacă se anulează pentru anumite proceduri.
- Medicație: fiți foarte clar în privința administrării medicației.

S-ar putea să mai fie de ajutor să țineți minte formula mnemotehnică „Stat DRIP“ pentru medicație cu diferite rute de administrare [stat (de urgență), daily (zilnice), round-the-clock (neîntrerupt), i.v. și prn (la nevoie)]. Pentru binele colegilor care preiau pacientul, oferiți indicații relevante de prn pentru acetaminofen, difenilhidramină, laxative și somnifere. Specificați orice medicație de urgență, pentru că, în general, ordinele trecute la „o dată pe zi“ sunt administrate abia a doua zi dacă nu sunt comandate ca urgență sau „prima doză acum“.

CAPITOLUL 2
Dezechilibrele electrolitice/acido-bazice

SODIUL

Tulburările de concentrație ale sodiului [Na^+] sunt cauzate în majoritatea cazurilor de anomalii ale homeostaziei apei, care modifică raportul relativ dintre Na^+ și H_2O. Din contră, tulburările echilibrului Na^+ *per se* sunt asociate cu modificări ale volumului lichidelor extracelulare, fie hipo-, fie hipervolemie. Menținerea unui „volum circulator efectiv“ este realizată în mare parte prin modificări ale excreției urinare de sodiu, în timp ce echilibrul apei este păstrat prin modificări atât ale aportului de apă, cât și ale excreției urinare de apă (Tabelul 2-1). Pot apărea confuzii din cauza coexistenței unor defecte atât în echilibrul apei, cât și al Na^+. De exemplu, un pacient hipovolemic poate avea un nivel de Na^+ urinar scăzut corespunzător din cauza creșterii reabsorbției renale tubulare a NaCl filtrat; o creștere concomitentă a arginin vasopresinei circulante (hormonul antidiuretic - ADH) – parte a mecanismului de apărare a volumului circulant efectiv (Tabelul 2-1) – va provoca retenția renală a apei ingerate și apariția hiponatremiei.

HIPONATREMIA

Hiponatremia este definită ca un nivel seric de $Na^+ < 135$ mmol/L și este printre cele mai frecvent întâlnite tulburări electrolitice la pacienții spitalizați. Simptomele includ greață, vărsături, stare de confuzie, letargie și dezorientare; dacă este severă (< 120 mmol/L) și/sau brusc instalată, pot apărea convulsii, herniere cerebrală, comă sau chiar moarte (vezi Hiponatremia simptomatică acută, mai jos). Hiponatremia este aproape întotdeauna rezultatul unei creșteri a ADH-ului circulant și/sau al creșterii sensibilității renale la ADH; o excepție notabilă se întâlnește în cazul unui aport scăzut de solvit („potomania de bere“), atunci când o excreție urinară de solvit deosebit de redusă este inadecvată pentru a susține excreția suficientă de apă liberă. Na^+ seric în sine nu oferă informații pentru diagnosticul conținutului total de Na^+; hiponatremia este în principal o afecțiune a homeostaziei apei. Pacienții cu hiponatremie sunt astfel clasificați diagnostic în trei grupuri, în funcție de statusul clinic al volumului: hiponatremie hipovolemică, euvolemică și hipervolemică (Fig. 2-1). Toate cele trei forme de hiponatremie se caracterizează printr-o creștere exagerată, „nonosmotică“, a ADH-ului circulant, în cazul osmolalității serice reduse. Trebuie menționat că hiponatremia este deseori multifactorială; stimulii nonosmotici importanți clinic care pot provoca o eliberare de ADH și creșterea riscului apariției hiponatremiei includ: medicamentele, durerea, greața și exercițiile fizice solicitante.

TABELUL 2-1 OSMOREGLARE VERSUS REGLARE VOLUMICĂ

	Osmoreglare	Reglarea volumului
Ce se detectează	Osmolalitatea plasmatică	Volumul circulant efectiv
Senzori	Osmoreceptori hipotalamici	Sinusul carotidian Arteriole aferente Atriile
Efectori	ADH Setea	Sistemul nervos simpatic Sistemul renină-angiotensină-aldosteron ANP/BNP ADH
Ce este afectat	Osmolalitatea urinei Aportul de apă	Excreția urinară de sodiu Tonusul vascular

Notă: vezi textul pentru mai multe informații.
Abrevieri: ADH, hormonal antidiuretic; ANP, peptidul natriuretic atrial; BNP, peptidul natriuretic cerebral.
Sursă: adaptat după Rose B. D., Black R. M. (ed.): *Manual of Clinical Problems* in *Nephrology*, Boston, Little Brown, 1988.

Analizele de laborator pentru un pacient cu hiponatremie ar trebui să includă o măsurare a osmolalității pentru a exclude „pseudohiponatremia" cauzată de hiperlipidemie sau hiperproteinemie. Nivelul glucozei serice ar trebui, de asemenea, măsurat; Na^+ seric scade cu 1,4 m*M* pentru fiecare plus de 100 mg/dL de glucoză serică din cauza efluxului de apă din celule indus de glucoză. Hiperkaliemia ar putea sugera o insuficiență suprarenaliană sau hipoaldosteronism; o creștere a ureei și a creatininei serice ar putea sugera o cauză renală. Electroliții din urină și osmolalitatea sunt, de asemenea, teste esențiale în evaluarea inițială a hiponatremiei. În special, un nivel al Na^+ în urină mai mic de 20 meq/L este în concordanță cu hiponatremia hipovolemică în lipsa clinică a unui sindrom „hipervolemic", avid de Na^+, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă (ICC) (Fig. 2-1). Osmolalitatea urinară < 100 mosmol/kg sugerează polidipsie sau, în cazuri rare, o scădere a aportului de solvit; osmolalitatea urinară > 400 mosmol/kg sugerează că excesul de ADH are un rol mai dominant, în vreme ce valori intermediare sunt în concordanță cu o fiziopatologie multifactorială (de exemplu, exces de ADH cu o componentă de polidipsie). În final, în mediul clinic potrivit, ar trebui testate și funcțiile tiroidei, ale suprarenalelor și ale hipofizei.

Hiponatremia hipovolemică

Hipovolemia cauzată atât de factori renali, cât și extrarenali este asociată cu hiponatremie. Cauzele renale ale hipovolemiei includ: insuficiența suprarenală primară și hipoaldosteronismul, nefropatiile cu pierdere de sare (de exemplu, nefropatie de reflux, necroză tubulară nonoligurică acută), diureticele și diureza osmotică. În aceste cazuri, Na^+ aleatoriu din „spotul" urinar este în general > 20 meq/L, dar poate fi < 20 meq/L în hiponatremia asociată diureticelor dacă este

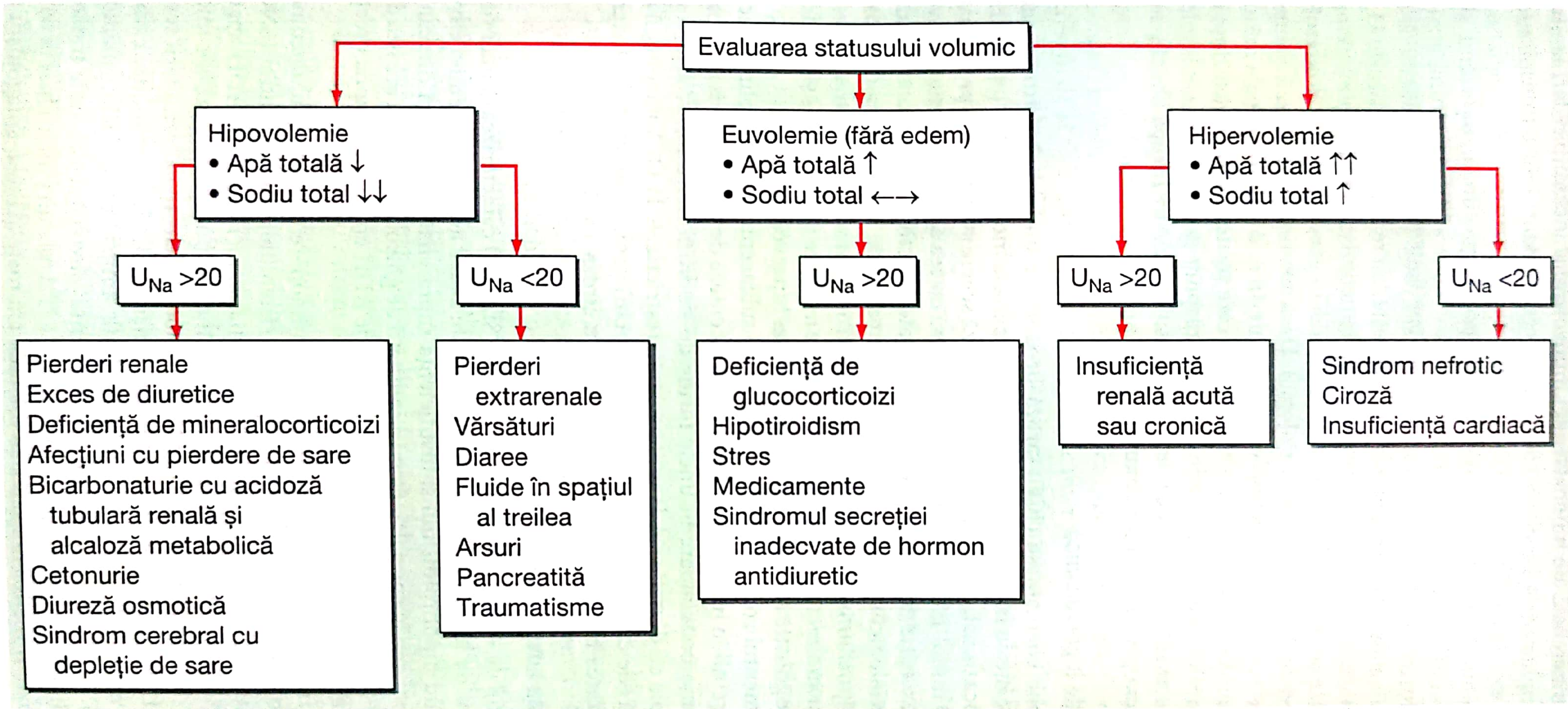


FIGURA 2-1 Abordare diagnostică pentru hiponatremie. [După S. Kumar, T. Berl: *Diseases of water metabolism,* in Atlas of Diseases of the Kidney, R. W. Schrier (ed.). Philadelphia, Curent Medicine, Inc, 1999.]

testat la un interval de timp mai îndelungat după administrarea medicamentului. Cauzele nerenale ale hiponatremiei hipovolemice includ: pierderi la nivel GI (de exemplu, vărsături, diaree) și pierdere tegumentară (arsuri, transpirație); Na^+ urinar este în mod normal < 20meq/L în aceste cazuri.

Hipovolemia provoacă activarea neuroumorală profundă, inducând sisteme care conservă volumul circulator efectiv, cum ar fi axa renină-angiotensină-aldosteron (RAA), sistemul nervos simpatic și ADH (Tabelul 2-1). Creșterea nivelului ADH-ului circulant folosește la creșterea retenției de H_2O liberă ingerată, ce duce la hiponatremie. Tratamentul optim al hiponatremiei hipovolemice constă în administrarea de lichide, în general un cristaloid izotonic, de exemplu, NaCl 0,9% (ser fiziologic). Dacă anamneza sugerează că hiponatremia este „cronică", de exemplu, prezentă de 48 de ore, trebuie luate măsuri pentru evitarea supracorecției (vezi mai jos), care poate apărea cu ușurință de vreme ce cantitatea de ADH scade drastic ca răspuns la resuscitarea volumică; dacă este necesar, administrarea de desmopresină (DDAVP) și apă liberă poate reinduce sau opri corecția hiponatremiei (vezi mai jos).

Hiponatremia hipervolemică

Afecțiunile edematoase (ICC, ciroză hepatică și sindromul nefrotic) sunt deseori asociate cu hiponatremie de grad ușor până la moderat ($[Na^+]$ = 125-135 mmol/L); ocazional, pacienții cu ICC sau ciroză severe s-ar putea să prezinte un $[Na^+]$ < 120 mmol/L. Fiziopatologia este similară cu cea a hiponatremiei hipovolemice, cu excepția faptului că „volumul circulator efectiv" este scăzut din cauza factorilor etiologici specifici, adică disfuncția cardiacă, vasodilatația în ciroză, respectiv hipoalbuminemia în sindromul nefrotic. Gradul hiponatremiei este un indicator indirect al activării neuroumorale asociate (Tabelul 2-1) și un indicator de prognostic important în hiponatremia hipervolemică.

Managementul constă în tratarea afecțiunii subiacente (de exemplu, reducerea post-sarcinii în insuficiența cardiacă, paracenteza de volum sporit în ciroză, terapia imunomodulatoare în unele forme de sindrom nefrotic), restricția de $[Na^+]$, terapia cu diuretice și, la unii pacienți, restricția de H_2O. Antagoniștii de vasopresină (de exemplu, tolvaptan și conivaptan) sunt, de asemenea, eficienți în normalizarea hiponatremiei asociate atât cu ciroza, cât și cu ICC.

Hiponatremia euvolemică

Sindromul de secreție inadecvată de ADH (SIADH) caracterizează majoritatea cazurilor de hiponatremie euvolemică. Alte cauze ale hiponatremiei euvolemice includ hipotiroidismul și insuficiența suprarenală secundară din cauza afectării hipofizei; în special, refacerea cantității de glucocorticoizi în aceasta din urmă poate cauza o scădere rapidă a valorilor de ADH circulant și supracorecția de $[Na^+]$ (vezi mai jos).

Cauzele frecvente ale SIADH includ boli pulmonare (de exemplu, pneumonie, tuberculoză, revărsat pleural) și boli ale sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, tumori, hemoragie subarahnoidiană, meningită); SIADH apare, de asemenea, în neoplasme (de exemplu, carcinomul pulmonar cu celule mici) și folosirea de medicamente (de exemplu, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresive triciclice, nicotină, vincristină, clorpropamidă, carbamazepină, analgezice narcotice, medicamente antipsihotice, ciclofosfamide, ifosfamide). Tratamentul optim al hiponatremiei euvolemice include tratarea afecțiunii subiacente. Restricția de H_2O la sub 1 L/zi este un punct-cheie al terapiei, dar poate fi ineficientă sau slab tolerată. Cu toate acestea, antagoniștii de

vasopresină sunt evident eficienţi în normalizarea [Na^+] seric în cazul SIADH. Alternativele includ coadministrarea de diuretice de ansă pentru inhibarea mecanismului de contracurent şi reducerea concentraţiei urinare, combinate cu tablete orale de sare pentru oprirea pierderii de sare induse de către diuretic şi de hipovolemia care însoţeşte acest fenomen .

Hiponatremia simptomatică acută

Hiponatremia simptomatică acută este o urgenţă medicală; o scădere bruscă a [Na^+] seric poate depăşi capacitatea creierului de a controla volumul celular, ducând la edem cerebral, convulsii şi moarte. Femeile, în special cele aflate la premenopauză, sunt predispuse la astfel de episoade; consecinţele neurologice sunt comparativ rare la pacienţii de sex masculin. Mulţi dintre aceşti pacienţi dezvoltă hiponatremie din cauze iatrogene, inclusiv administrarea de lichide hipotonice în perioada postoperatorie, administrarea unui diuretic tiazidic, pregătirea pentru colonoscopie sau folosirea intraoperatorie de substanţe irigante pe bază de glicină. De asemenea, responsabilă pentru hiponatremia acută poate fi polidipsia cu o cauză asociată de creştere a ADH-ului, cât şi un aport crescut de H_2O în condiţii de exerciţii fizice intense, de exemplu, alergarea unui maraton. Drogul Ecstasy (metilendioximetamfetamină – MDMA) poate provoca hiponatremie acută, determinând rapid atât eliberarea de ADH, cât şi sporirea senzaţiei de sete.

Simptome severe pot apărea la cantităţi relativ modeste de [Na^+] seric, de exemplu, în jur de 120. Greaţa şi vărsăturile sunt simptome prevestitoare frecvent întâlnite ale unor sechele mult mai severe. Un fenomen concomitent important este insuficienţa respiratorie, care poate fi hipercapnică, din cauza depresiei SNC, sau normocapnică din cauza edemului pulmonar neurogenic, necardiogenic; hipoxia însoţitoare amplifică impactul encefalopatiei hiponatremice.

TRATAMENT Hiponatremia

Sunt de luat în considerare trei lucruri esenţiale în terapia hiponatremiei. În primul rând, prezenţa, absenţa şi/sau severitatea simptomelor determină urgenţa terapiei (vei mai sus pentru hiponatremie simptomatică acută). În al doilea rând, pacienţii cu o hiponatremie care este prezentă de mai mult de 48 de ore („hiponatremie cronică“) se află sub un risc de apariţie a sindromului osmotic demielinizant, în mod tipic mielinoză pontină centrală, dacă Na^+ seric este corectat cu > 10-12 m*M* în primele 24 de ore şi/sau cu >18 m*M* în primele 48 de ore. În al treilea rând, răspunsul la intervenţii, cum ar fi administrarea soluţiei saline hipertonice sau a antagoniştilor de vasopresină, poate fi extrem de imprevizibil, astfel încât monitorizarea frecventă a Na^+ seric (la 2-4 ore) este imperativă.

Tratamentul hiponatremiei acute simptomatice ar trebui să includă soluţie salină hipertonică pentru a creşte acut Na^+ seric cu 1-2 m*M*/oră până la o creştere totală de 4-6 m*M*; această creştere este în general suficientă pentru a ameliora simptomele acute, după care se adoptă metodele corective pentru hiponatremia „cronică“ (vezi mai jos). Pentru estimarea ratei necesare de soluţie hipertonică au fost dezvoltate ecuaţii şi algoritmi; o abordare curentă este calcularea unui „deficit de Na^+“, şi anume deficitul de Na^+ = 0,6 x greutatea corporală x (Na^+ ţintă - Na^+ iniţial). Indiferent de metoda folosită pentru a determina rata de administrare a soluţiei saline hipertonice,

creşterea Na^+ seric poate fi extrem de imprevizibilă, de vreme ce fiziologia subiacentă se modifică rapid; Na^+ seric ar trebui monitorizat la fiecare 2-4 ore în timpul şi după tratamentul cu soluţie salină hipertonică. Administrarea de O_2 suplimentar şi susţinerea ventilatorie sunt, de asemenea, esenţiale în cazul hiponatremiei acute, dacă pacienţii dezvoltă edem pulmonar acut sau insuficienţă respiratorie hipercapnică. Diureticele de ansă i.v. vor ajuta la tratarea edemului pulmonar acut şi, de asemenea, vor creşte excreţia liberă de H_2O prin interferarea cu sistemul multiplu contracurent renal. Este de reţinut că antagoniştii de vasopresină nu au un rol în managementul hiponatremiei acute.

Rata de corecţie ar trebui să fie relativ lentă în hiponatremia *cronică* (< 10-12 m*M* în primele 24 de ore şi < 18 m*M* în primele 48 de ore), pentru a se evita sindromul demielinizant osmotic. Antagoniştii de vasopresină sunt extrem de eficienţi în SIADH şi în hiponatremie hipervolemică cauzate de insuficienţa cardiacă sau ciroză. Dacă pacienţii supracorectează Na^+ seric ca răspuns la antagoniştii de vasopresină, soluţie salină hipertonică sau soluţie salină izotonică (în hiponatremia hipovolemică), hiponatremia poate fi reindusă în siguranţă sau stabilizată prin administrarea *agonistului* de vasopresină DDAVP şi prin administrarea de H_2O liberă, de obicei, i.v. D_5W (dextroză 5%); din nou, monitorizarea atentă a răspunsului la Na^+ seric este esenţială pentru a ajusta terapia.

HIPERNATREMIA

Aceasta este rareori asociată cu hipervolemia în general de cauză iatrogenică, de exemplu, administrarea de bicarbonat de sodiu hipertonic. Mai frecvent, hipernatremia este rezultatul unui deficit combinat de H_2O şi volum, cu pierderi de H_2O mai mult decât de Na^+. Persoanele mai în vârstă, cu sete redusă şi/sau acces diminuat la lichide se află sub un risc mai mare de dezvoltare a hipernatremiei din cauza reducerii aportului de H_2O liberă. Cauzele frecvente ale pierderii renale de H_2O sunt: diureza osmotică secundară hiperglicemiei, diureza postobstructivă sau medicamentele (radiocontrast, manitol etc.); diureza H_2O apare în diabetul insipid (DI) central sau nefrogen (Cap. 51). La pacienţii cu hipernatremie cauzată de pierderea renală de H_2O este esenţial de cuantificat pierderile curente zilnice pe lângă calcularea deficitului de bază de H_2O (Tabelul 2-2).

TRATAMENT Hipernatremia

Abordarea pentru corecţia hipernatremiei este descrisă în Tabelul 2-2. Ca şi în cazul hiponatremiei, se recomandă corectarea lentă a deficitului de H_2O pentru evitarea compromisului neurologic, reducând cantitatea de Na^+ seric treptat pe o perioadă de 48-72 de ore. În funcţie de tensiunea arterială sau statusul volumului clinic, ar putea fi potrivit să se trateze iniţial cu soluţii saline hipotonice (1/4 sau ½ normal salin); glicemia ar trebui monitorizată la pacienţii trataţi cu volume mari de D_5W, dacă se instaurează hiperglicemia. Calcularea eliberării de H_2O fără electroliţi la nivel urinar este de ajutor pentru estimarea pierderii curente, zilnice, de H_2O liberă la pacienţii cu DI nefrogenic sau central (Tabelul 2-2). Alte forme de terapiei s-ar putea să fie de ajutor în anumie cazuri de hipernatremie. Pacienţii cu DI central s-ar putea să răspundă la administrarea de DDAVP intranazal. Pacienţii stabili

TABELUL 2-2 CORECȚIA HIPERNATREMIEI

Deficitul de H_2O
1. Se estimează volumul total de apă din corp (TBW): 50-60% din greutatea corporală (kg) în funcție de corp
2. Se calculează deficitul de apă liberă: [(Na⁺ 140)/140] × TBW
3. Se tratează deficitul într-o perioadă de 48-72 de ore
Pierderi curente de H_2O
4. Calculați clearance-ul apei libere, C_6H_2O: $$C_eH_2O = V\left(1 - \frac{U_{Na} + U_K}{S_{Na}}\right)$$ în care V este volumul urinar, U_{Na} este [Na^+] urinar, U_K este [K^+] urinar și S_{Na} este [Na^+] seric
Pierderi minore
5. Aproximativ 10mL/kgcorp pe zi: mai puțin dacă pacientul este ventilat artificial, mai mult dacă este febril
Total
6. Se adaugă componente pentru a determina deficitul și pierderea curentă de H_2O; se corectează deficitul de H_2O pe o perioadă de 48-72 de ore și se înlocuiește pierderea zilnică de H_2O.

cu DI nefrogenic cauzat de litiu pot să își reducă poliuria cu amilorid (2,5-10 mg/zi) sau cu hidroclorotiazidă (12,5-50 mg/zi) sau sunt ambele în combinație. Se crede că aceste diuretice sporesc reabsorbția proximală a apei și reduc furnizarea distală de solut, reducând astfel poliuria; amiloridul s-ar putea să reducă, de asemenea, intrarea litiului în celulele principale de la nivelul distal al nefronului prin inhibarea canalului epitelial de sodiu (ENaC) sensibil la amilorid. Mai pertinent însă, majoritatea pacienților cu DI nefrogenic indus de litiu pot ameliora problema prin creșterea aportului de apă. Ocazional, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au fost folosite pentru tratarea poliuriei asociate cu DI nefrogenic, reducând efectul negativ al prostaglandinelor locale asupra concentrației urinare; cu toate acestea, potențialul nefrotoxic la AINS le face în general să fie o opțiune mai puțin atrăgătoare de tratament.

POTASIUL

De vreme ce potasiul (K^+) este principalul cation intracelular, discuțiile despre tulburările echilibrului de K^+ trebuie să ia în considerare modificări ale rezervelor intra- și extracelulare de K^+. (K^+ extracelular reprezintă mai puțin de 2% din conținutul total de K^+ din organism). Insulina, agoniștii β_2-adrenergici și alcaloza tind să promoveze aportul de K^+ de către celule; acidoza, insulinopenia sau hiperosmolalitatea acută (de exemplu, după tratamentul cu manitol sau

D50W) promovează efluxul sau reduc aportul de K^+. O legătură între fenomene este că necroza tisulară și ulterioara eliberare de K^+ pot provoca hiperkaliemie severă, în special în cazul instalării insuficienței renale acute. Hiperkaliemia determinată de rabdomioliză este astfel relativ freventă, din cauza enormelor cantități de K^+ din mușchi; de asemenea, hiperkaliemia poate fi masivă în sindromul de liză tumorală.

Rinichii joacă un rol dominant în cazul excreției de K^+. Deși K^+ este transportat de-a lungul întregului nefron, principalele celule ale segmentului conector și ale tubului colector cortical joacă un rol dominant în excreția de K^+. Intrarea apicală a Na^+ în principalele celule via canalul epitelial de Na^+ (ENaC) sensibil la amilorid generează o diferență de potențial lumen-negativă, care determină ieșirea pasivă a K^+ prin canalele apicale de K^+. *Această legătură este cheia pentru înțelegerea afecțiunilor legate de potasiu.* De exemplu, reducerea distribuției distale de Na^+ tinde să afecteze abilitatea de excreție a K^+, ducând la hiperkaliemie. Anomaliile sistemului RAA pot cauza atât hipo-, cât și hiperkaliemie; aldosteronul are o influență majoră asupra excreției de potasiu, crescând activitatea canalelor ENaC și, astfel, amplificând forțele care determină secreția de K^+ de-a lungul membranei luminale a principalelor celule.

HIPOKALIEMIA

Principalele cauze ale hipokaliemiei sunt subliniate în Tabelul 2-3. Aritmiile atriale și ventriculare sunt cele mai serioase consecințe ale hipokaliemiei. Pacienții cu probleme concomitente de deficit de Mg și/sau terapie cu digoxin au un risc crescut de aritmii. Alte manifestări clinice includ slăbiciunea musculară, care poate fi accentuată în cazul în care $[K^+]$ seric este $< 2{,}5$ mmol/L, și, dacă hipokaliemia este susținută, hipertensiune arterială, ileus, poliurie, chisturi renale și chiar insuficiență renală.

Cauza hipokaliemiei este de obicei evidentă din anamneză, examinarea fizică și/sau testele de bază de laborator. Cu toate acestea, hipokaliemia persistentă poate necesita o evaluare mai detaliată, sistematică (Fig. 2-2). Evaluarea inițială de laborator ar trebui să includă nivelurile sangvine de electroliți, uree, creatinină, osmolalitatea serică, Mg^{2+} și Ca^{2+}, hemoleucograma și analiza urinei (pH, osmolalitate, creatinină și electroliți). Osmolalitatea serică și urinară

TABELUL 2-3 CAUZELE HIPOKALIEMIEI

I. Scăderea aportului
A. Înfometare
B. Ingestia de pământ
II. Redistribuire în celule
A. Acido-bazic
1. Alcaloză metabolică
B. Hormonal
1. Insulină
2. Creșterea activității simpatice β_2-adrenergice
3. Agoniști β_2-adrenergici: bronhodilatatoare, tocolitice

TABELUL 2-3 CAUZELE HIPOKALIEMIEI (CONTINUARE)

4. Antagoniști α-adrenergici
5. Paralizie periodică tireotoxică
6. Stimularea Na^+/K^+-ATP-azei: teofilină, cofeină

C. Status anabolic
1. Administrarea de vitamină B_{12} sau acid folic (producția de eritrocite)
2. Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (producția de leucocite)
3. Nutriție parenterală totală

D. Altele
1. Pseudokaliemie
2. Hipotermie
3. Paralizia periodică familială hipokaliemică
4. Intoxicația cu bariu: inhibarea sistemică a canalelor de „scurgere" pentru K^+

III. Pierderi crescute

A. Nonrenale
1. Pierderi gastrointestinale (diaree)
2. Pierderi tegumentare (transpirații)

B. Renale
1. Creșterea fluxului distal și a furnizării distale de Na^+: diuretice, diureză osmotică, nefropatii cu pierderi de sare
2. Creșterea secreției de potasiu
   a. Exces de mineralocorticoizi: hiperaldosteronism primar [adenoame secretante de aldosteron (APS)], hiperplazie suprarenaliană primară sau unilaterală (PAH sau UAH), hiperaldosteronism idiopatic (IHA) produs de hiperplazia suprarenaliană bilaterală și carcinomul suprarenalian, hiperaldosteronism familial (FH-I, FH-II, hiperplazie suprarenaliană congenitală), hiperaldosteronism secundar (hipertensiune arterială malignă, tumori secretante derenină, stenoză arterială renală, hipovolemie), sindrom Cushing, sindrom Bartter, sindrom Gitelman
   b. Exces aparent de mineralocorticoizi: deficiență genetică de 11β-dehidrogenază-2 (sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi), inhibarea 11β-dehidrogenazei-2 (acid gliciretinic/glicirizinic și/sau carbenoxalonă; lemn-dulce, produse alimentare, medicamente), sindrom Liddle [activarea genetică a canalelor epiteliale de Na^+ (eNaC)]
   c. Furnizarea distală de anioni nereabsorbiți: vărsături, sucțiune nazogastrică, acidoză tubulară renală proximală, cetoacidoză diabetică, inhalare de gaze (abuz de toluen), derivați de penicilină (penicilină, nafcilină, dicloxacilină, ticarcilină, oxacilină și carbenicilină)
3. Deficiența de magneziu, amfotericina B, sindromul Liddle

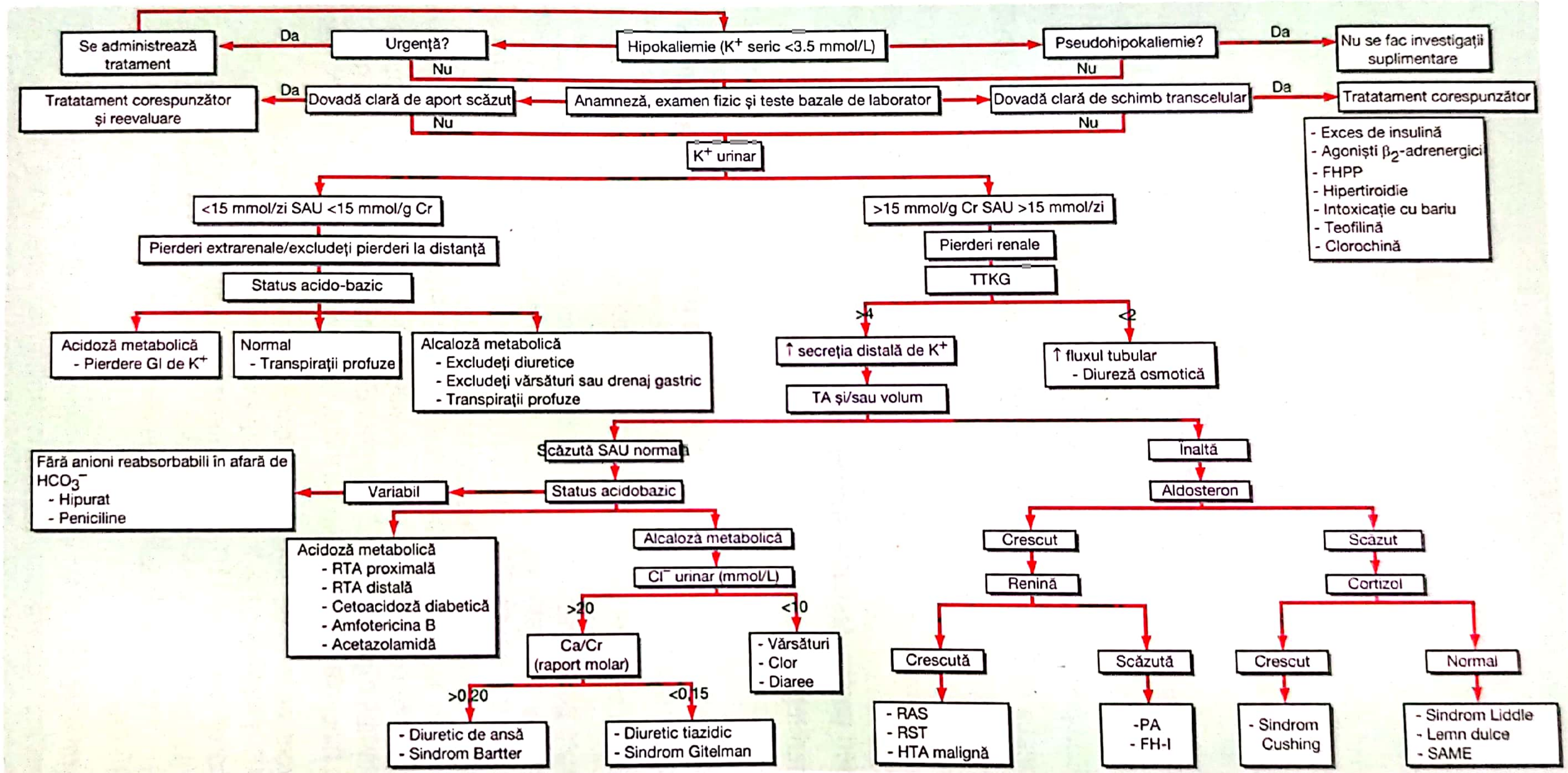


FIGURA 2-2 Abordarea diagnostică în hipokaliemie. Vezi textul pentru detalii. TA, tensiune arterială; FHPP, paralizia periodică hipokaliemică familială; FH-1, hiperaldosteronism familial tip I; GI, gastrointestinal; HTA, hipertensiune arterială; PA, aldosteronism primar; RAS, stenoza arterei renale; RST, tumoră secretantă de renină; RTA, acidoză tubulară renală; SAME, sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi; TTKG, gradientul potasiului transtubular. [După Mount D. B., Zandi-Nejad K.: *Disorders of potassium balance*, în *The Kidney*, 89th ed., B. M. Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2008.]

sunt necesare pentru calculul gradientului transtubular de K^+ (TTKG), care ar trebui să fie mai mic de 3 în prezenţa hipokaliemiei (vezi şi Hiperkaliemia). Teste ulterioare, cum ar fi Mg^{2+} şi Ca^{2+} urinar şi/sau renina plasmatică şi nivelul aldosteronului, ar putea fi necesare în anumite cazuri.

TRATAMENT **Hipokaliemia**

În general, hipokaliemia se tratează prin corecţia procesului patologic subiacent (de exemplu, diareea) sau prin oprirea administrării unui medicament care provoacă probleme (de exemplu, diuretic tiazidic sau de ansă), combinat cu un supliment oral de KCl. Cu toate acestea, hipokaliemia este refractară la corecţie în prezenţa deficienţei de Mg, care ar trebui de asemenea corectată atunci când există; pierderile renale ale ambilor cationi ar putea fi, de asemenea, importante după leziuni tubulare renale, de exemplu din cauza nefrotoxicităţii cisplatinei. Dacă terapia cu diuretic de ansă sau tiazidic nu poate fi oprită, se poate adăuga un agent tubular distal nesecretor de K, de exemplu amilorid sau spironolactonă. Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la pacienţii cu ICC atenuează hipokaliemia indusă de diuretice şi protejează împotriva aritmiei cardiace. Dacă hipokaliemia este severă (< 2,5 mmol/L) şi/sau dacă suplimentarea orală nu este posibilă sau tolerată, se poate administra KCl i.v. într-o venă centrală, cu monitorizarea cardiacă într-o unitate de terapie intensivă, cu o rată de administrare care nu trebuie să depăşească 20 mmol/oră. KCl trebuie administrat întotdeauna în soluţie salină, şi nu cu dextroză; creşterea insulinei determinată de dextroză poate exacerba hipokaliemia.

HIPERKALIEMIA

Cauzele sunt prezentate în Tabelul 2-4; în majoritatea cazurilor, hiperkaliemia este cauzată de reducerea excreţiei renale de K^+. Cu toate acestea, creşterea aportului dietetic de K^+ poate avea un efect major la pacienţii susceptibili, de exemplu, diabeticii cu hipoaldosteronism hiporeninemic şi boală renală cronică. Medicamentele care au un impact asupra axei renină-angiotensină-aldosteron sunt, de asemenea, o cauză majoră de hiperkaliemie, în special având în vedere tendinţele recente de a coadministra aceşti agenţi, de exemplu, spironolactonă sau inhibitor al receptorului de angiotensină cu un inhibitor ECA în boala renală şi/sau cardiacă.

Prima prioritate în managementul hiperkaliemiei este evaluarea necesităţii tratamentului de urgenţă (modificări ECG şi/sau $K^+ \geq 6mM$). Aceasta ar trebui urmată de investigaţii cuprinzătoare pentru a determina cauza (Fig. 2-3). Anamneza şi examinarea fizică ar trebui să se concentreze pe medicaţie (de exemplu, inhibitori ECA, AINS, trimetoprim/sulfametoxazol), dietă şi suplimente dietetice (de exemplu, substituenţi de sare), factori de risc pentru insuficienţă renală acută, reducerea debitului urinar, tensiunea arterială şi statusul volumic. Testele iniţiale de laborator ar trebui să includă electroliţii, ureea, creatinina, osmolalitatea serică, Mg^{2+} şi Ca^{2+}, numărul celulelor sangvine şi pH-ul, osmolaritatea, creatinina şi electroliţii urinari. Un nivel < 20 meq/L de $[Na^+]$ urinar sugerează că furnizarea distală de Na^+ este un factor limitator în excreţia de K^+; înlocuirea de volum cu soluţie salină 0,9% sau tratamentul cu furosemid ar putea fi eficiente în reducerea $[K^+]$ seric prin creşterea aportului

TABELUL 2-4 CAUZELE HIPERKALIEMIEI

I. „Pseudo" hiperkaliemia
   A. Scăderea secreției celulare: trombocitoză, eritrocitoză, leucocitoză, hemoliză *in vitro*
   B. Defecte ereditare ale transportului membranar al eritrocitelor

II. Deplasare din spațiul intra- către spațiul extracelular
   A. Acidoză
   B. Hiperosmolalitate; substanțe de radiocontrast, dextroză hipertonică, manitol
   C. Antagoniști β-adrenergici (agenți noncardioselectivi)
   D. Digoxin și glicozizi înrudiți (leandru galben, degețelul roșu, bufadienolide)
   E. Paralizia periodică hiperkaliemică
   F. Lizină, arginină și acid epsilon aminocaproic (similar structural, încărcat pozitiv)
   G. Succinilcolină; traumatism termic, injurie neuromusculară, atrofie prin neutilizare, mucozită sau imobilizare prelungită
   H. Liză tumorală rapidă

III. Excreție inadecvată
   A. Inhibarea axei renină-angiotensină-aldosteron; riscul de hiperkaliemie crește când se utilizează în combinație
      1. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)
      2. Inhibitori de renină: aliskiren [în combinație cu inhibitori ECA sau blocante ale receptorilor angiotensinei (BRA)]
      3. BRA
      4. Blocajul receptorilor mineralocorticoizi: spironolactonă, eplerenonă, drospirenonă
      5. Blocajul ENaC: amilorid, triamteren, trimetoprim, pentamidină, nafamostat
   B. Scăderea fluxului distal
      1. Insuficiența cardiacă congestivă
      2. Scăderea volumului circulant
   C. Hipoaldosteronismul hiporeninemic
      1. Boli interstițiale: lupus eritematos sistemic (LES), siclemia, uropatii obstructive
      2. Diabet zaharat, nefropatia diabetică
      3. Medicamente: antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitorii ciclooxigenazei-2 (COX-2), beta-blocante, ciclosporine, tacrolimus
      4. Insuficiență renală cronică, vârstă înaintată.
      5. Pseudohipoaldosteronism tip II: defecte ale kinazei WNK1 sau WNK2

TABELUL 2-4 CAUZELE HIPERKALIEMIEI (CONTINUARE)

D. Rezistență renală la mineralocorticoizi
   1. Boli tubulointerstițiale: LES, amiloidoză, siclemie, uropatie obstructivă, necroză tubulară postacută
   2. Ereditare: pseudohipoaldosteronism tip I: defecte ale receptorilor mineralocorticoizilor sau ale ENaC

E. Insuficiență renală avansată cu RFG scăzută
   1. Insuficiență renală cronică
   2. Boală renală în stadiu final
   3. Boală renală oligurică acută

F. Insuficiență corticosuprarenaliană primară
   1. Autoimună: boala Addison, endocrinopatia poliglandulară
   2. Infecții: HIV, citomegalovirus, tuberculoză, infestație fungică diseminată
   3. Infiltrativă: amiloidoză, neoplasm, cancer metastatic
   4. Asociată medicamentelor: heparină, heparină cu greutate moleculară mică
   5. Ereditară: hipoplazia suprarenaliană congenitală, hiperplazia suprarenaliană lipoidă congenitală, deficiența de aldosteron sintetază
   6. Hemoragia sau infarctul suprarenalian, inclusiv în sindromul antifosfolipidic

distal de Na^+. Osmolalitatea serică şi urinară sunt necesare pentru calculul TTKG. Valorile aşteptate ale TTKG sunt în mare parte bazate pe date din anamneză; < 3 în prezența hipokaliemiei şi > 7-8 în prezența hiperkaliemiei.

$$TTKG = \frac{[K^+]_{urinar} \times OSM_{seric}}{[K^+]_{seric} \times OSM_{urinar}}$$

TRATAMENT **Hiperkaliemia**

Cea mai importantă consecință a hiperkaliemiei este alterarea conducerii cardiace, cu riscul instalării stopului cardiac bradicardic. Figura 2-4 prezintă modele seriale de ECG în hiperkaliemie. Manifestările ECG ale hiperkaliemiei ar trebui considerate adevărate urgențe medicale şi tratate imediat. Cu toate acestea, modificările ECG ale hiperkaliemiei sunt cunoscute ca fiind nesesizabile, în special la pacienții cu boală renală cronică; pacienții cu hiperkaliemie severă ($K^+ \geq$ 6-6,5 mmol/L), în absența modificărilor de ECG, ar trebui să fie tratați în mod agresiv.

Managementul de urgență al hiperkaliemiei este alcătuit dintr-o evaluare ECG cu 12 canale, internarea în spital, monitorizare cardiacă continuă şi tratament imediat. Tratamentul hiperkaliemiei este împărțit în trei categorii:

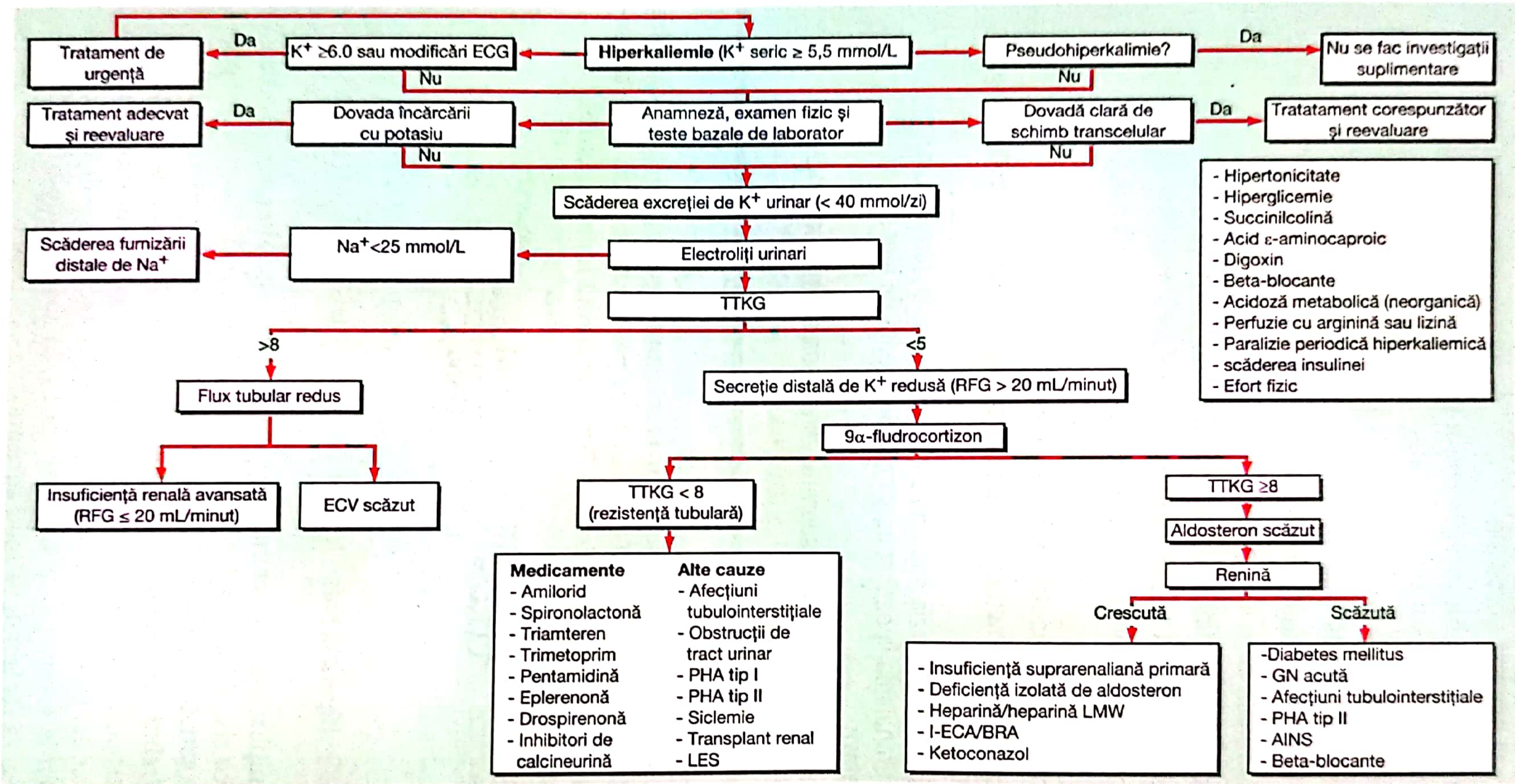


FIGURA 2-3 Abordarea diagnostică în hiperkaliemie. Vezi textul pentru detalii. AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; BRA, blocante ale receptorilor de angiotensină II; ECG, electrocardiogramă; GN, glomerulonefrită;I-ECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; LES, lupus eritematos sistemic; heparină LMW, heparină cu greutate moleculară mică; PHA, pseudohipoaldosteronism; RFG, rata filtrării glomerulare; TTKG, gradientul potasiului transtubular; VCE, volum circulator efectiv. [După Mount D. B., Zandi-Nejad K.: *Disorders of potassium balance*, în *The Kidney*, 89th ed., B. M. Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2008.]

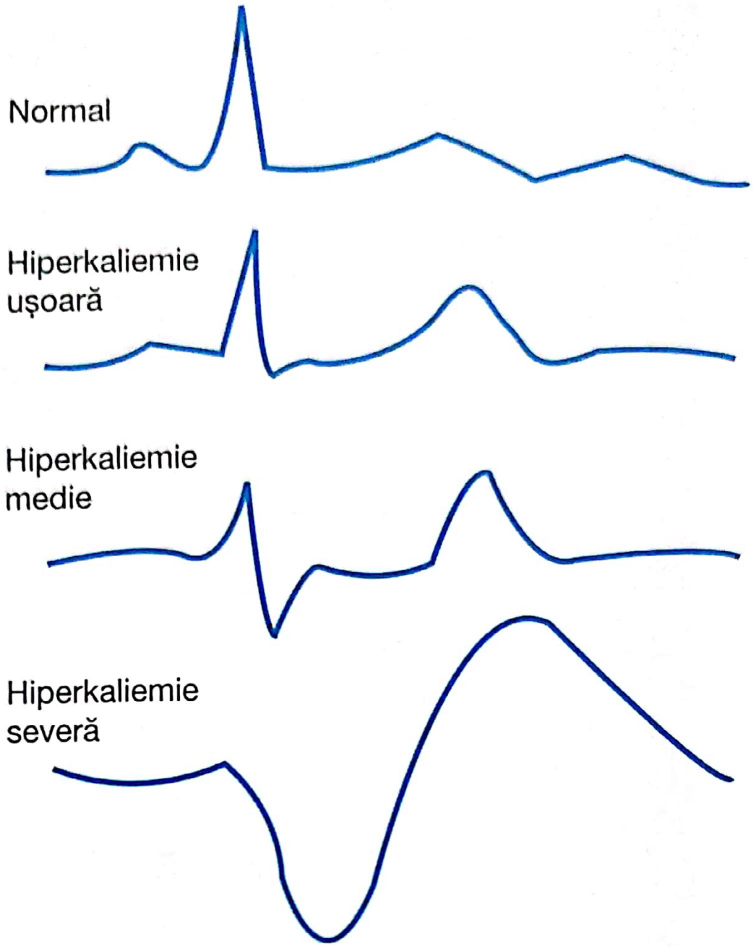


FIGURA 2-4 Diagrame ECG în cazul unor niveluri serice normale și crescute ale K^+. Unde T înalte (derivații precordiale) sunt urmate de diminuarea undei R, QRS lărgit, P-R prelungit, dispariția undei P și în final o undă sinusoidală.

(1) antagonizarea efectelor cardiace ale hiperkaliemiei; (2) reducerea rapidă a K^+ prin redistribuirea în celule și (3) înlăturarea K^+ din organism. Tratamentul pentru hiperkaliemie este redat în Tabelul 2-5.

TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC (FIG. 2-5)

Reglarea pH-ului normal (7,35-7,45) depinde atât de plămâni, cât și de rinichi. Conform ecuației Henderson-Hasselbalch, pH-ul este o funcție a raportului dintre HCO_3^- (controlat de rinichi) și P_{CO2} (controlat de plămâni). Relația HCO_3^-/P_{CO2} este folositoare în clasificarea tulburărilor echilibrului acido-bazic. Acidoza este cauzată de acumularea de acizi sau pierderea de baze; cauzele pot fi metabolice (reducerea nivelului seric al HCO_3^-) sau respiratorii (creșterea P_{CO2}). Alcaloza apare ca urmare a pierderilor de acizi sau cumularea de baze, fiind metabolică (creșterea $[HCO_3^-]$ seric) sau respiratorie (scăderea P_{CO2}).

Pentru a limita modificările pH-ului, afecțiunile metabolice determină un răspuns compensatoriu imediat în ventilație; compensarea renală completă pentru afecțiunile respiratorii reprezintă un proces mai lent, astfel încât compensările „acute“ au o magnitudine mai redusă decât compensările „cronice“. Afecțiunile acido-bazice simple sunt determinate de un dezechilibru primar și răspunsul compensator pentru acesta. În afecțiunile mixte, este prezentă o combinație de dezechilibre primare.

TABELUL 2-5 TRATAMENTUL HIPERKALIEMIEI

Mecanism	Tratament	Doză	Debut	Durată	Observații
Stabilizarea potențialului de membrană	Calciu	Ca gluconat 10%, 10 mL în 10 minute	1-3 minute	30-60 de minute	Se repetă după 5 minute dacă modificările eletrocardiografice persistă; se evită în intoxicația digitalică.
Aport celular de K^+	Insulină	10 U R cu 50 mL de D50, dacă glicemia este < 250	30 de minute	4-6 ore	Se repetă după 5 minute; se începe administrarea de D10W i.v. , 50-75 mL/oră pentru a evita glicemia de rebound.
	Beta-agoniști	Albuterol nebulizat, 10-20 mg în 4 mL ser fiziologic	30 de minute	2-4 ore	Pot fi sinergici/aditivi pentru insulină; nu se utilizează ca monoterapie; în caz de afectare cardiacă, se utilizează cu precauție; poate cauza tahicardie/hiperglicemie.
Îndepărtarea K^+	Kayexalat	30-60 g p.o. în sorbitol 20%	1-2 ore	4-6 ore	Poate cauza colită și necroza colonică, în special sub formă de clismă și postoperator.
	Furosemid	20-250 mg i.v.	15 minute	4-6 ore	În funcție de răspunsul adecvat/funcția renală.
	Hemodializă		Imediat		Eficacitatea depinde de pretratamentul hiperkaliemiei (cu scăderea concomitentă a K^+ seric), utilizarea dializorului, viteza fluxului sangvin și a dializatului, durata și gradientul K^+ seric/K^+ dializat.

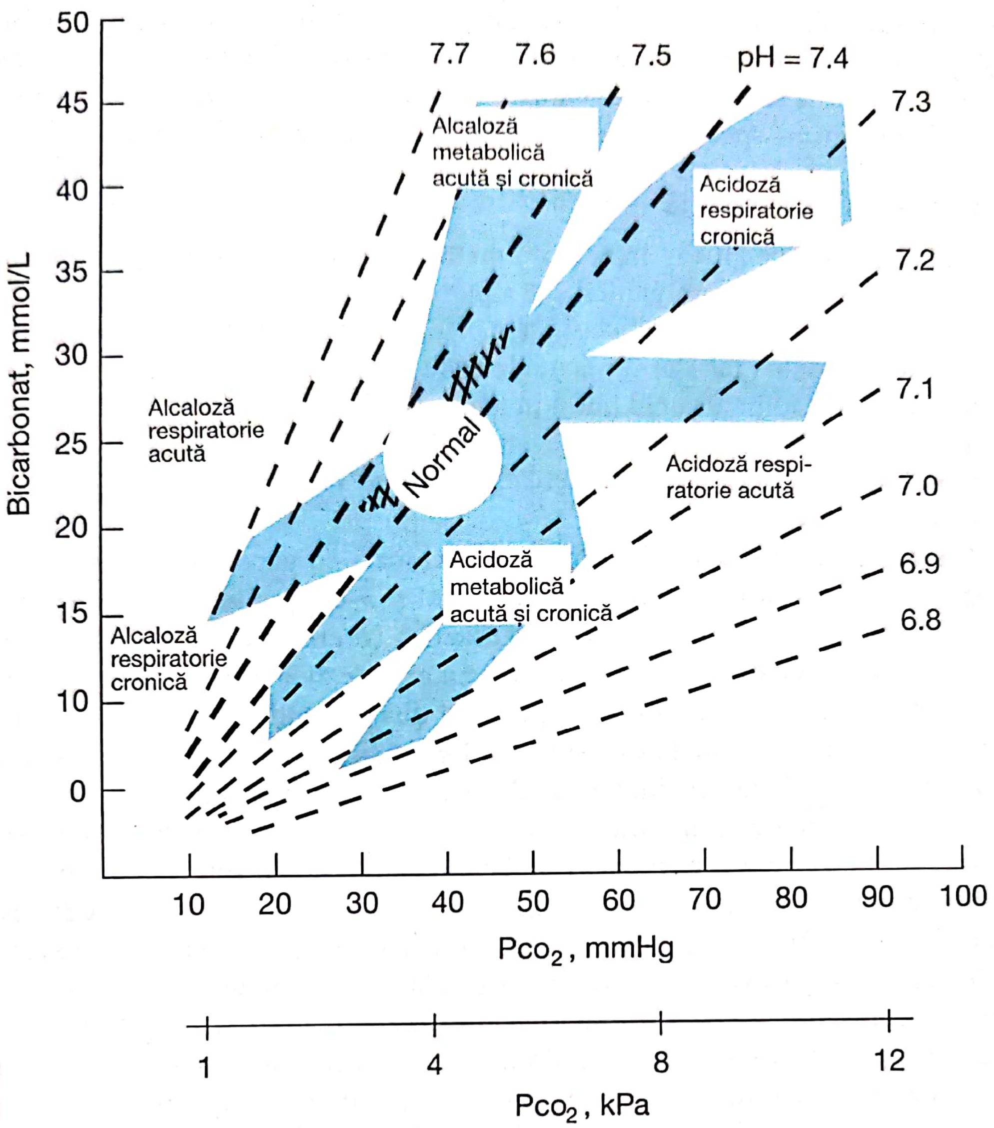


FIGURA 2-5 Nomogramă care arată benzi pentru tulburările acido-bazice respiratorii sau metabolice necomplicate la subiecți normali. Fiecare bandă reprezintă media ± 2 SD pentru răspunsul compensator la subiecții normali sau la pacienții cu o anumită tulburare primară. (După Levinski N. G.: HPIM-12, p. 290; modificat după Arbus G. S.: Can Med Assoc J 109-291, 1973.)

Cauza dezechilibrelor acido-bazice simple este, de obicei, evidentă din anamneză, examinare fizică și/sau testele de laborator de bază. Evaluarea de laborator inițială depinde de dezechilibrul acido-bazic primar, dar, pentru acidoza și alcaloza metabolică, aceasta ar trebui să includă electroliții, ureea, creatinina, albumina, pH-ul urinar și electroliții urinari. Testarea gazelor sangvine arteriale (ABG) nu este întotdeauna necesară la pacienții cu dezechilibre acido-bazice simple, de exemplu, o acidoză metabolică ușoară în contextul unei insuficiențe renale cronice. Cu toate acestea, testarea ABG și a electroliților serici sunt necesare pentru a evalua complet tulburările acido-bazice mai complexe. Răspunsul compensator ar trebui estimat cu ajutorul ABG; formula lui Winter (P_{aCO_2}=(1,5 x $[HCO_3^-]$)+8 ± 2] este în special utilă pentru evaluarea răspunsului respirator la acidoza metabolică. De asemenea, ar trebui calculat gap-ul anionic; gap-ul anionic = $[Na^+]$-($[HCO_3^-]$+$[Cl^-]$= anioni care nu pot fi măsurați – cationi care nu pot

fi măsurați. Gap-ul anionic ar trebui ajustat pentru modificări în concentrația albuminei, un anion dominant care nu poate fi măsurat; „gap-ul anionic ajustat" = gap anionic + aproximativ 2,5 x (4 – albumina mg/dL). Alte teste de suport vor elucida forma specifică a acidozei prin gap anionic (vezi mai jos).

ACIDOZA METABOLICĂ

Nivelul redus de HCO_3^- în acidoza metabolică apare ca urmare a adaosului de acizi (organici sau anorganici) sau a pierderii de HCO_3^-; în mod clasic, cauzele acidozei metabolice sunt clasificate prin prezența sau absența unei creșteri a gap-ului anionic (Tabelul 2-6). Acidoza cu gap anionic mare (> 12 mmol/L) este cauzată de adiția de acid (altul în afară de HCl) și de anioni care nu pot fi măsurați în organism. Cauzele frecvente includ cetoacidoza [diabetul zaharat, înfometarea, alcoolul], acidoza lactică, otrăvirea (saliciți, etilenglicol și metanol) și insuficiența renală.

Cauze mai rare și nou identificate ale acidozei cu gap anionic includ: acidoza D-lactică, intoxicația cu propilen glicol și 5-oxoprolinuria (cunoscută și ca aciduria piroglutamică). Acidoza D-lactică (o creștere a D-enatiomerului acidului lactic) poate apărea la pacienții cu excizie, boală sau bypass de intestin subțire, care duce la creșterea aportului de carbohidrați la nivelul colonului. Proliferarea intestinală excesivă a microorganismelor care metabolizează carbohidrații la D-lactat duce la acidoză D-lactică; ca rezultat, poate apărea o varietate mare de simptome neurologice, care se vindecă prin antibioterapie ce modifică flora intestinală. Propilen glicolul este un solvent comun pentru preparatele i.v. ale multor medicamente, cel mai cunoscut fiind lorazepamul. Pacienții care primesc cantități mari din aceste medicamente pot prezenta acidoză metabolică gap-anionică hiperosmolară, determinată în mare parte de creșterea nivelului de lactat, deseori acompaniată de insuficiență renală acută. Aciduria piroglutamică (5-oxoprolinuria) este o acidoză cu gap anionic crescut cauzată de disfuncția ciclului γ-glutamilului care reface glutationul celular; 5-oxoprolina este un produs intermediar al acestui ciclu. Defectele ereditare în ciclul γ-glutamilului sunt asociate cu 5-oxiprolinuria; defectele dobândite apar în contextul terapiei cu acetaminofen, din cauza derepresiei ciclului prin reducerea glutationului și supraproducția de 5-oxiprolină. Rezolvarea apare după reducerea acetamionfenului; tratametnul cu N-acetil cisteină pentru refacerea rezervelor de glutation poate spori viteza recuperării.

Diferențierea dintre diferite acidoze gap-anionice depinde de scenariul clinic și testele de laborator de rutină (Tabelul 2-6) în conjuncție cu măsurarea nivelului lactatului seric, al cetonelor, cu testele toxicologice (dacă se suspectează ingestia de etilen glicol sau metanol) și cu osmolalitatea serică. Acidoza lactică poate fi diagnosticată prin testarea specifică a D-enantiomerului; 5-oxoprolinuria poate fi diagnosticată pe baza manifestărilor clinice și este confirmată prin analiza urinei cu cromatografie cu gaz/spectometrie de masă (GC/MS), un test de screening pediatric larg accesibil pentru erorile metabolice ereditare (numit de obicei „testul urinei pentru acizi organici").

Pacienții cu intoxicație cu etilen glicol, metanol sau propilen glicol pot prezenta „un gap osmolar", definit ca o diferență mai mare de 10 mosm/kgcorp între osmolalitatea serică calculată și cea măsurată. Osmolalitatea calculată = 2 Na^+ + glucoză/18 + uree sangvină/2,8. De notat, pacienții cu cetoacidoză alcoolică și acidoză lactică s-ar putea să prezinte, de asemenea, o creștere modestă a gap-ului osmolar; pacienții pot metaboliza alternativ etilen glicolul sau metanolul, prezentând o creștere a gap-ului anionic și nicio creștere a gap-ului osmotic.

TABELUL 2-6 ACIDOZA METABOLICĂ

Acidoza fără gap anionic		Acidoza cu gap anionic	
Cauză	**Caracteristică**	**Cauză**	**Caracteristică**
Enterostomia diareică	Anamneză; $\uparrow$ eliminarea K^+	Cetoacidoza diabetică	Hiperglicemie, cetone
IR	Boală renală cronică timpurie	IR	Boală renală cronică tardivă
RTA		Acidoză lactică (L-lactat)	Clinic + $\uparrow$ lactatului seric
Proximală	$\downarrow$ K^+, prezența altor defecte tubulare proximale (sindromul Fanconi)	Cetoacidoză alcoolică	Anamneză; slăbiciune + cetone; + gap osmolar
Distală-hipokaliemică	$\downarrow$ K^+; hipercalciurie; pH urinar > 5,5	Înfometare	Anamneză; acidoză ușoară + cetone
Distală-hiperkaliemică	$\uparrow$ K^+, nl PRA/aldo; pH urinar > 5,5	Salicilați	Anamneză; tinitus; nivel seric crescut; + cetone; + lactat
Distală hiporeninemică hipoaldosteronică	$\uparrow$ K^+, $\downarrow$ PRA/aldo; pH urinar > 5,5	Metanol	GA mare; alcaloză respiratorie concomitentă; retinită; + screening pentru toxice; + gap osmolar
Diluțională	Expansiune masivă de volum cu ser fiziologic		
Ureterosigmoidostomie	Ansă ileală obstruată	Etilen glicol	IR, simptome SNC; + screening pentru toxice; cristalurie; + gap osmolar
Hiperalimentare	Perfuzie cu aminoacizi		
Acetazolamide, NH4Cl, HCl lizină, HCl arginine, sevelamer-HCl	Istoricul administrării acestor acizi	Acidoză D-lactică	Boli ale intestinului subțire, perfuzie i.v. cu simptome
		Propilen glicol	neurologice proeminente, de exemplu, lorazepam;
		Acidurie proglutamică 5-oxoprolinurie	+ gap osmolar; IR GA mare; acetaminofen cronic

Abrevieri: GA, gap anionic; IR, insuficiența renală; SNC, sistem nervos central;PRA, activitatea reninei plasmatice; RTA, acidoză renală tubulară.

Cu toate acestea, disponibilitatea rapidă a osmolalității serice măsurate poate ajuta la evaluarea și managementul de urgență al pacienților cu aceste urgențe medicale.

Acidoza cu gap-anionic normal poate rezulta din pierderea de HCO_3^- de la nivelul tractului GI. Diareea este de departe cea mai frecvent întâlnită cauză, dar și alte afecțiuni intestinale asociate cu pierderi externe de lichide bogate în bicarbonat pot duce la pierderi majore de baze – de exemplu, ileusul secundar obstrucției intestinale, în care litri de lichide bazice se pot acumula în lumenul intestinal. Diverse afecțiuni renale sunt asociate cu acidoză fără gap anionic din cauza reducerii reabsorbției tubulare a bicarbonatului filtrat și/sau reducerea excreției de amoniu (NH_4^+). Etapele timpurii ale insuficienței renale progresive sunt frecvent asociate cu acidoza fără gap anionic, cu dezvoltarea componentei gap-anionice în stadiile mai avansate ale bolii. De asemenea, acidoza fără gap anionic este întâlnită în acidoza renală tubulară sau în contextul unei leziuni tubulare interstițiale, de exemplu, după necroza tubulară acută, nefrita interstițială alergică sau obstrucția tractului urinar. În final, acidoza fără gap anionic datorată încărcării exogene cu acizi poate apărea după o creștere volumică rapidă cu soluții aline, administrarea de NH_4Cl (un component al siropului de tuse), lizină HCl sau tratament cu fixatorul de fosfat, sevelamer hidroclorid.

Calcularea gap-ului anionic urinar este utilă pentru evaluarea acidozei metabolice hipercloremice, cât și pentru măsurarea pH-ului urinar. Gap-ul anionic urinar este definit ca: $([Na^+] + [K^+]) - [Cl^-]$=[anioni care nu poate fi măsurați]-[cationi care nu pot fi măsurați]; ionul NH_4^+ este principalul cation urinar care nu pot fi măsurat din acidoza metabolică, în vreme ce gap-ul anionic urinar ar trebui să fie puternic negativ. Astfel, un gap anionic negativ sugerează pierderi intestinale de bicarbonat, cu răspuns renal adecvat și creșterea excreției de NH_4^+; un gap anionic pozitiv sugerează alterarea acidifierii urinare, așa cum se întâlnește în insuficiența renală sau acidoza renală tubulară distală. Un lucru important de reținut este că excreția renală rapidă a anionilor care nu pot fi măsurați în acidoza gap-anionică, observată în mod clasic în cetoacidoza diabetică, poate reduce gap-ul anionic seric și genera o valoare pozitivă pentru gap-ul anionic urinar, în pofida excreției adecvate de NH_4^+ urinar; acest lucru poate duce la o greșeală de diagnosticare ca acidoză renală tubulară.

TRATAMENT Acidoza metabolică

Tratamentul acidozei metabolice depinde de cauza și severitatea acesteia. Cetoacidoza diabetică răspunde la terapia cu insulină și hidratare agresivă; urmărirea atentă a $[K^+]$ seric și administrarea de KCl sunt esențiale, având în vedere că corecția insulinopeniei poate provoca hipokaliemie gravă. Administrarea de baze în acidoza gap-anionică este controversată și rareori potrivită pentru cetoacidoza diabetică. Este mai adecvat să se trateze acidoza lactică severă cu HCO_3^- i.v. astfel încât să se mențină un pH mai mare de 7,2; tratamentul acidozei lactice moderate cu HCO_3^- este controversat. HCO_3 administrat i.v. este însă potrivit pentru reducerea acidozei în acidoză D-lactică, intoxicația cu etilen glicol și metanol, și în 5-oxoprolinurie.

Acidoza metabolică cronică trebuie tratată atunci când $HCO3^-$ este sub 18-20 mmol/L. La pacienții cu boală renală cronică, există unele dovezi că acidoza promovează catabolismul proteic și poate agrava boala osoasă. Citratul de sodiu s-ar putea să fie mai agreat decât $NaHOC_3$ oral, deși ar trebui

evitat la pacienții cu insuficiență renală avansată, deoarece crește absorbția de aluminiu. În cazul terapiei orale cu $NaHCO_3$, se administrează inițial 650 mg x 3/zi și se crește treptat pentru a menține valorile serice de $[HCO_3^-]$.

ALCALOZA METABOLICĂ

Alcaloza metabolică este cauzată în principal de creșterea cantității de HCO_3^-, diferențiată de acidoza respiratorie cronică – cu o creștere compensatorie a reabsorbției renale de HCO_3^- – prin creșterea asociată a pH-ului arterial (normal sau redus în acidoză respiratorie cronică). Administrarea de baze exogene (HCO_3^-, acetat, citrat sau lactat) poate provoca alcaloză când capacitatea normală de excreție a HCO_3^- este redusă sau dacă reabsorbția renală de HCO_3^- este crescută. O problemă recent identificată care continuă să reapară este „sindromul lapte-alcalin“, caracterizat prin triada hiperlaliemie, alcaloză metabolică și insuficiență renală acută, cauzat de ingestia de carbonat de calciu, de obicei pentru tratamentul sau profilaxia osteoporozei.

Alcaloza metabolică este în principal cauzată de retenția renală de HCO_3^-, fiind caracterizat printr-o varietate de mecanisme subiacente. În general, pacienții sunt clasificați în două subtipuri principale: cei care răspund la Cl^- și cei cu rezistență la Cl^-. Măsurarea Cl^- urinar permite această separare în situațiile clinice (Fig. 2-6). Cauzele principale ale alcalozei reactive la Cl^- sunt

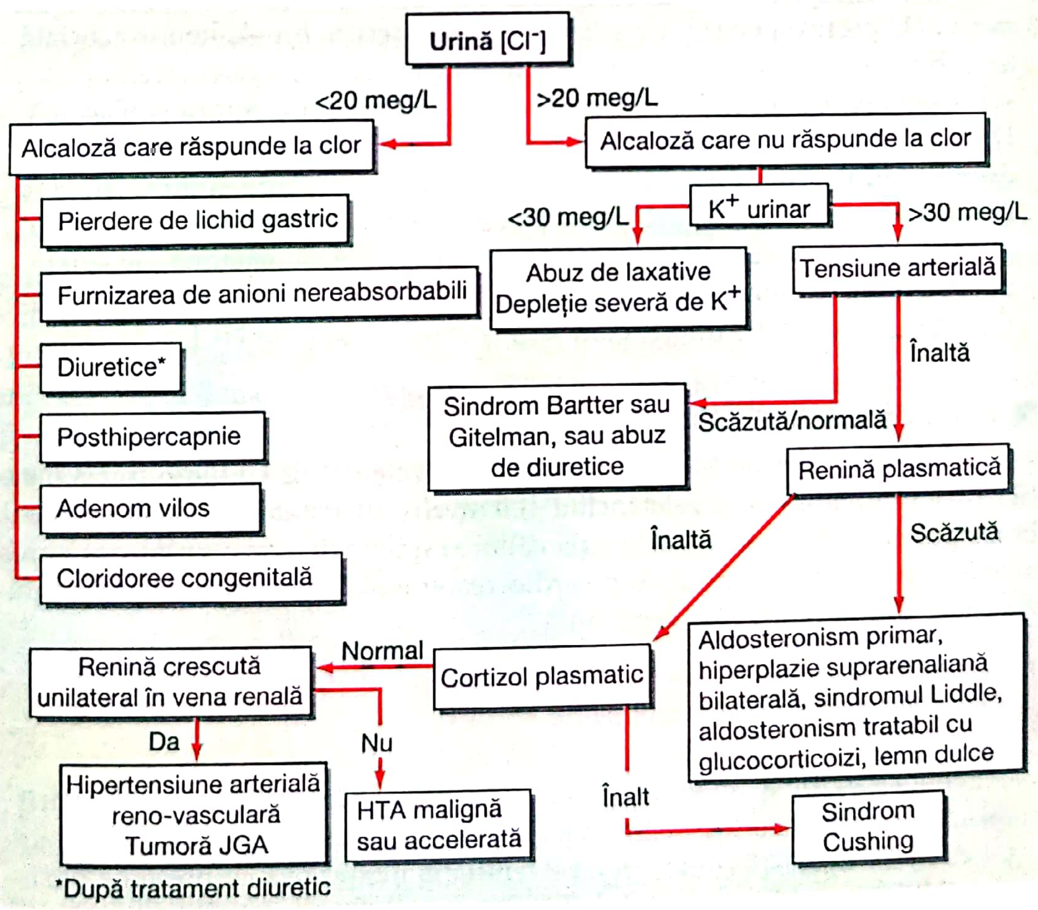


FIGURA 2-6 Abordarea diagnostică în alcaloza metabolică. Vezi textul pentru detalii. HTA, hipertensiune arterială; JGA, aparat juxtaglomerular. [Modificat după Dubose T. D.: *Disorders of acid-base balance*, în *The Kidney*, 8th ed., BM Brenner (ed.) Philadelphia Saunders, 2008.]

GI-induse prin vărsături sau aspirație gastrică pe sondă nazogastrică, și renal-induse de terapia cu diuretice. Hipovolemia, deficiența de clor, activarea axei renină-angiotensină-aldosteron și hipokaliemia joacă roluri interdependente în menținerea acestei alcaloze hipocloremice sau „de contracție". Diferitele sindroame de exces adevărat sau aparent de mineralocorticoizi determină alcaloză metabolică rezistentă la Cl^- (Fig. 2-6); mulți dintre acești pacienți sunt hipokaliemici, cu creștere de volum și/sau hipertensiune arterială.

Formele frecvent întâlnite de alcaloză metabolică sunt în general diagnosticate prin anamneză, examinarea fizică și/sau teste de laborator de bază. Testarea gazelor sangvine arteriale (ABG) este utilă pentru a determina dacă valorile crescute ale $[HCO_3^-]$ reprezintă alcaloză metabolică sau acidoză respiratorie cronică; de asemenea, acest test este necesar pentru diagnosticarea tulburărilor acido-bazice mixte. Măsurarea electroliților urinari va facilita separarea formelor reactive la Cl^- de cele rezistente. $[Na^+]$ urinar poate fi, astfel, > 20 meq/L în alcaloza reactivă la Cl^- în pofida prezenței hipovolemiei; cu toate acestea, valorile $[Cl^-]$ urinar vor fi foarte reduse. De notat este că $[Cl^-]$ urinar poate varia la pacienții cu alcaloză asociată cu diureticele, în funcție de relația temporală cu administrarea acestor medicamente. Alte teste de diagnostic - de exemplu, renina plasmatică, aldosteronul, cortizolul – sunt necesare în formele rezistente la Cl^- cu valori crescute ale $[Cl^-]$ urinar.

TRATAMENT **Alcaloza metabolică**

Dezechilibrul acido-bazic din alcaloza reactivă la Cl^- va răspunde în mod normal la perfuzia cu soluție salină; cu toate acestea, hipokaliemia asociată ar trebui, de asemenea, corectată. Pacienții cu exces mineralocorticoid adevărat sau aparent necesită tratament specific pentru afecțiunea subiacentă. De exemplu, canalele ENaC hiperactive sensibile la amilorid provoacă sindromul Liddle, care poate răspunde la terapia cu amilorid și medicamente asociate; pacienții cu hiperaldosteronism s-ar putea să răspundă la rândul lor la un blocaj de receptor mineralocorticoid cu spironolactonă sau eplerenon. În final, alcaloza severă la pacienții în stare critică poate necesita tratament cu agenți de acidifiere, cum ar fi acetazolamida sau HCl.

ACIDOZA RESPIRATORIE

Acidoza respiratorie este caracterizată prin retenția de CO_2 din cauza insuficienței ventilatorii. Cauzele includ sedativele, accidentul vascular cerebral, boala pulmonară cronică, obstrucția căilor respiratorii, edem pulmonar sever, afecțiuni neuromusculare și stop cardio-respirator. Simptomele includ confuzie, asterixis și tulburări de conștiință.

TRATAMENT **Acidoza respiratorie**

Scopul este de a îmbunătăți ventilația prin îmbunătățirea funcționării plămânilor și ameliorarea bronhospasmului. În cazuri acute severe s-ar putea să fie necesară intubarea sau ventilația neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV). Acidoza cauzată de hipercapnie este în general moderată; cu toate acestea, combinată cu acidoza respiratorie și metabolică, poate provoca o reducere profundă a pH-ului. Acidoza respiratorie poate acompania ventilarea cu volum redus din secțiile de terapie intensivă și poate necesita o supracorecție metabolică pentru menținerea pH-ului neutru.

ALCALOZA RESPIRATORIE

Ventilaţia excesivă este principala cauză a reducerii dioxidului de carbon şi a creşterii pH-ului în pneumonie, edem pulmonar, boală pulmonară interstiţială şi astm bronşic. Durerea şi cauzele psihogenice sunt frecvent întâlnite; alte etiologii includ: febra, hipoxemia, septicemia, delirium tremens, salicilaţii, insuficienţa hepatică, supraventilarea mecanică şi leziunile SNC. Sarcina se asociază cu o alcaloză respiratorie redusă. Alcaloza respiratorie severă poate cauza convulsii, tetanie, aritmie cardiacă şi pierderea stării de conştienţă.

TRATAMENT **Alcaloza respiratorie**

Tratamentul trebuie direcţionat către afecţiunile subiacente. În cazurile psihogenice, sedarea sau respiraţia într-o pungă de hârtie pe parcursul crizelor ar putea fi eficiente.

TULBURĂRILE „MIXTE“

În multe situaţii, există mai multe tulburări acido-bazice. Exemplele includ o acidoză combinată, metabolică şi respiratorie, cu şoc cardiogenic; alcaloza metabolică şi acidoza cu gap anionic la pacienţii cu vărsături şi cetoacidoză diabetică; şi acidoză metabolică cu gap anionic şi alcaloză respiratorie la pacienţii cu intoxicaţie cu salicilaţi. Diagnosticul poate fi clinic evident şi/sau sugerat de relaţia între Pco_2 şi [HCO_3^-] care sunt diferite de cele din afecţiunile simple. De exemplu, Pco_2 la un pacient cu acidoză metabolică şi alcaloză respiratorie va fi considerabil mai redus decât cel determinat în urma formulei lu Winter [P_aCO_2 = (1,5 x HCO_3^- + 8 + 2].

Într-o acidoză gap-anionică „simplă“, gap-ul anionic creşte proporţional cu scăderea [HCO_3^-]. O scădere mai mică a [HCO_3^-] seric decât în gap-ul anionic sugerează o alcaloză metabolică concomitentă. În schimb, o scădere porporţional mai *mare* a nivelului [HCO_3^-] decât într-o acidoză gap-anionică sugerează prezenţa unei acidoze metabolice mixte gap-anionice şi non-gap-anionice. De notat, însă, că aceste interpretări presupun o relaţie de 1:1 între anionii care nu pot fi măsuraţi şi scăderea [HCO_3^-], care nu sunt uniform prezente la pacienţii individuali sau pe măsură ce acidozele evoluează. De exemplu, resuscitarea volumului la pacienţii cu cetoacidoză diabetică va duce în general la creşterea filtrării glomerulare şi a excreţiei urinare de cetone, determinând scăderea gap-ului anionic în absenţa unei acidoze non-gap-anionice neprevăzute.

Pentru mai multe informaţii, vezi Mount D. B.: Fluid and Electrolyte Disturbace, cap. 45, p. 341; şi Dubose T. D. Jr.: Acidosis and Alkalosis, cap. 47, p. 363, în HPIM-18. Vezi şi Mount D. B., Zandl-Nejad K.: Disorders of potassium balance, în The Kidney, 9th ed., B. M. Brenner (ed.) Philadelphia, Saunders, 2011; şi Ellison D. H., Berl T.: Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis, N Engl J Med 356;2064, 2007.

CAPITOLUL 3

Imagistica diagnostică în medicina internă

Medicii au la dispoziție o gamă largă de metode radiologice care să-i ajute în punerea unui diagnostic neinvaziv. În pofida dezvoltării de metode imagistice foarte specializate, examenele radiologice (de exemplu, radiografia toracică sau ecografia) continuă să aibă un rol esențial în stabilirea diagnosticului şi îngrijirea pacientului. În multe unități spitaliceşti, CT este disponibil în urgențe şi valoarea sa este inestimabilă pentru evaluarea inițială a pacienților cu traumatisme, accident vascular cerebral, suspiciune de hemoragie cerebrală sau accident vascular cerebral ischemic. RMN-ul şi tehnicile înrudite (angiografie-RMN, RMN funcțională, spectroscopie-RMN) oferă o rezoluție remarcabilă a majorității țesuturilor (de exemplu, țesutul cerebral, sistemul vascular, articulații şi multe dintre organele interne). Scanările cu radionuclizi cum ar fi PET (tomografia cu emisie de pozitron) evaluează funcțional organele sau zone specifice fără organe. Combinația PET cu RMN sau CT furnizează imagini ce oferă multe informații despre localizarea şi configurația leziunile active metabolic, de exemplu cancerele.

Acest capitol prezintă indicațiile şi utilitatea celor mai frecvente examene radiologice folosite de medicul de medicină internă.

RADIOGRAFIA TORACICĂ (FIG. 3-1)

- Poate fi realizată rapid şi ar trebui să facă parte din procedura standard de evaluare a pacienților cu probleme cardiopulmonare.
- Prin intermediul radiografiei toracice se pot identifica afecțiuni potențial letale cum ar fi: pneumotorax, aer intraperitoneal, edem pulmonar, pneumonie sau disecția aortică.
- În cele mai multe cazuri, apare normală la pacienții cu embolie pulmonară acută.
- Ar trebui repetată la 4-6 săptămâni la pacienții cu un proces pneumonic acut pentru a documenta rezoluția infiltratului radiografic.
- Se folosesşte împreună cu examinarea fizică pentru a susține diagnosticul de insuficiență cardiacă congestivă. Rezultatele radiologice care susțin diagnosticul de insuficiență cardiacă includ cardiomegalia, cefalizarea, liniile Kerley B şi efuziile pleurale.
- În cazul pacienților intubați, radiografia toracică ar trebui să fie făcută zilnic pentru a examina poziția tubului endotraheal şi posibilitatea de barotraumă.
- Ajută la identificarea bolii alveolare sau a spațiului de aer. Caracteristicile radiografice ale acestor boli includ opacități neomogene şi bronhograma.
- Ajută la documentarea naturii de plutire liberă a efuziilor pleurale. Ar trebui obținute imagini realizate în decubit pentru a exclude prezența lichidului pleural loculat (închistat) înainte de orice încercare de extragere a lichidului.

RADIOGRAFIA ABDOMINALĂ

- Ar trebui să fie modalitatea imagistică inițială la un pacient suspect de ocluzie intestinală. Semnele unei obstrucții a intestinului subțire pe radiografiile simple includ niveluri multiple aer-lichid, absența distensiei colonului şi un aspect de scară al anselor intestinului subțire.

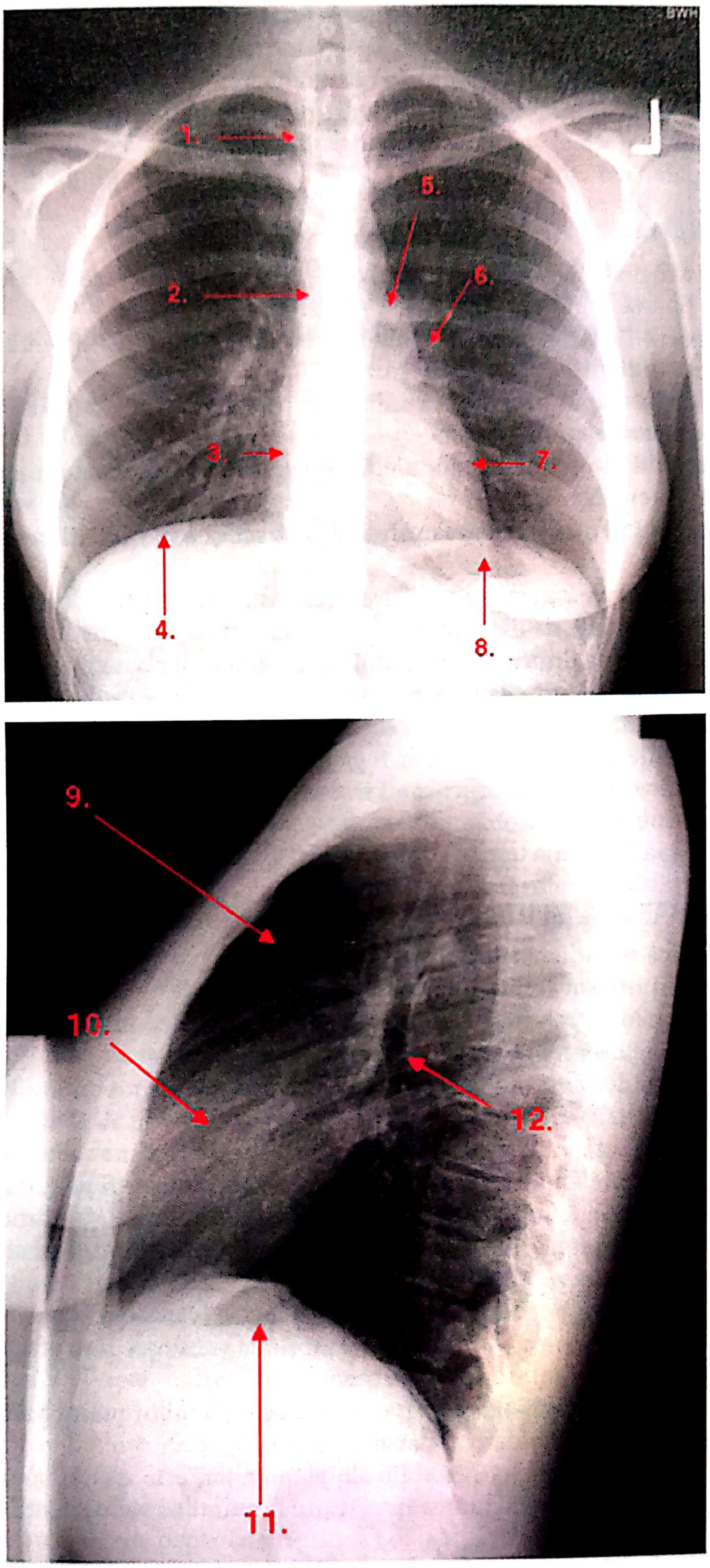


FIGURA 3-1 Radiografie toracică normală – anatomie. **1.** Trahee. **2.** Carenă. **3.** Atriul drept. **4.** Hemidiafragmul drept. **5.** Arcul aortic. **6.** Hilul stâng. **7.** Ventriculul stâng. **8.** Hemidiafragmul stâng. **9.** Spațiul retrosternal clar. **10.** Ventriculul drept. **11.** Hemidiafragmul stâng. **12.** Bronhie lobară stângă superioară.

- Atunci când se suspectează intestin perforat, megacolon toxic sau prezența de aer în vena portă nu ar trebui să se realizeze radiografie cu bariu.
- Este folosită pentru evaluarea dimensiunilor intestinelor:
  1. Intestinul subţire normal are un diametru < 3 cm.
  2. Calibrul normal al cecului este de până la 9 cm, iar restul intestinului gros de până la 6 cm.

ECOGRAFIA

- Este mai sensibilă şi specifică decât CT în evaluarea prezenței calculilor în vezica biliară.
- Poate identifica dimensiunea rinichilor la pacienții cu insuficiență renală și poate exclude prezența hidronefrozei.
- Poate evalua rapid prezența lichidului peritoneal la pacienții cu traumatisme abdominale cu un obiect contondent.
- Este folosită împreună cu studiile Doppler pentru evaluarea prezenței bolii arteriale aterosclerotice.
- Este folosită pentru evaluarea valvelor cardiace şi a motilității pereților cardiaci.
- Ar trebui utilizată pentru localizarea lichidului peritoneal şi pleural loculat (închistat) înainte de extragere.
- Poate determina dimensiunea nodulilor tiroidieni şi poate fi folosită pentru ghidarea biopsiei prin aspirație cu ac fin.
- Poate determina dimensiunea şi localizarea limfonodulilor măriți, în special în locurile superficiale cum ar fi gâtul.
- Este tehnica preferată atunci când se evaluează patologia scrotală cunoscută sau suspectată.
- Ar trebui să fie prima tehnică de imagistică folosită pentru evaluarea ovarelor.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

- CT implică o iradiere substanţial ridicată față de radiografia convenţională; din acest motiv, ar trebui folosită cu responsabilitate.
- CT craniană ar trebui să fie modalitatea radiografică inițială în evaluarea unui pacient cu un potențial accident vascular cerebral.
- Este extrem de sensibilă pentru diagnosticarea unei hemoragii subarahnoidiene acute şi, în cazurile acute, este mai sensibilă decât RMN.
- CT craniană este un test esențial în evaluarea unui pacient cu modificări ale statusului mintal pentru excluderea unor entități cum ar fi hemoragii intracraniale, efectul de masă, hematom subdural sau epidural şi hidrocefalie.
- Este mai potrivită decât RMN pentru evaluarea leziunilor osoase ale craniului şi ale coloanei vertebrale.
- CT toracică ar trebui să fie luată în considerare la evaluarea pacienților cu durere toracică pentru eliminarea prezumţiilor prezenței unor afecțiuni cum ar fi embolia pulmonară sau disecția de aortă.
- CT toracică este esențială pentru evaluarea ganglionilor pulmonari în vederea diagnosticării limfoadenopatiei toracice.
- CT, cu secțiuni de înaltă rezoluție ale plămânilor, este modalitatea imagistică preferată pentru evaluarea interstițiului pulmonar la pacienții cu boală pulmonară interstițială.
- Poate fi folosită pentru evaluarea prezenței lichidului pleural şi pericardic, şi pentru localizarea efuziilor loculate.
- Este folositoare la pacienții cu durere abdominală fără explicație pentru a evalua prezența unor afecțiuni cum ar fi apendicita, ischemia sau infarctul mezenteric, diverticulita sau pancreatita.

- CT a abdomenului este, de asemenea, un test preferat pentru depistarea nefrolitiazei la pacienții cu colică renală.
- Este metoda de testare preferată pentru observarea prezenței unui abces la nivel toracic sau abdominal.
- Împreună cu radiografia abdominală, CT poate ajuta la identificarea cauzei obstrucției intestinale.
- Poate identifica afecțiuni abdominale cum ar fi invaginația sau volvulusul la pacienții cu dureri abdominale.
- Este modalitatea imagistică preferată pentru evaluarea retroperitoneului.
- Ar trebui realizată rapid la pacienții cu traumatisme abdominale pentru evaluarea prezenței unor hemoragii abdominale și a stării organelor abdominale.

REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

- Este mai folositoare decât CT în evaluarea infarctului ischemic, a demenței, a leziunilor de masă, a bolii demielinizante și în cazul majorității afecțiunilor neosoase ale coloanei vertebrale.
- Oferă imagini excelente ale articulațiilor mari inclusiv genunchiul, șoldul și umărul.
- Poate fi folosită, frecvent împreună cu CT sau angiografia, pentru evaluarea unui posibil anevrism aortic disectant și a anomaliilor congenitale ale sistemului cardiovascular.
- RMN-ul cardiac se dovedește a fi folositor pentru evaluarea mișcărilor pereților cardiaci și pentru evaluarea viabilității mușchiului cardiac în cazul bolii cardiace ischemice.
- Este preferată tomografiei computerizate pentru evaluarea tumorilor la nivelul glandelor suprarenale cum ar fi feocromocitomul și pentru deosebirea între formațiunile suprarenale benigne și maligne.
- Este preferată tomografiei computerizate pentru evaluarea leziunilor glandei hipofizare și a patologiei paraselare.

IMAGISTICA PE BAZĂ DE RADIONUCLIZI

- Radionuclizii pot fi folosiți sub formă de ioni radioactivi (iod, galiu, taliu) sau substanțe marcate radioactiv cu afinitate pentru țesuturi specifice [radiofarmaceutice, de exemplu, bifosfonați, sestamibi, octreotid, metaiodobenzinguanidină (MIBG), iodocolesterol etc.] sau sub formă de fluorodeoxiglucoză pentru scanare PET.
- Scintigrafia cu radionuclizi poate fi combinată/unită cu CT sau RMN pentru o localizare anatomică exactă a țesutului marcat cu radionuclizi.
- Scintigrafia tomografică cu radionuclizi (tomografie computerizată cu emisia de un singur foton, SPECT) este analogă CT, folosind emisii de radionuclizi în loc de raze X. Aceasta permite vizualizarea de secțiuni succesive care pot fi manipulate pe calculator pentru a oferi o reconstrucție în trei dimensiuni.
- Scanarea PET este foarte folositoare pentru identificarea țesuturilor active metabolic, cum ar fi țesuturile canceroase și metastazele lor, și a înlocuit în mare parte vechile modalități de scanare cu radionuclizi (de exemplu, scintigrafia cu galiu).
- Scanările cu radionuclizi cerute frecvent de către medicul internist sunt:
  1. Scanarea osoasă pentru a identifica boala metastatică osoasă sau osteomielita.
  2. Scanări Sestamibi pentru localizarea preoperatorie a adenoamelor paratiroidiene.
  3. Scanările de tiroidă (cu technetiu sau iod) pentru a identifica nodulii tiroidieni calzi sau reci.

- Tehnicile specializate de scanări cu radionuclizi includ scanări de perfuzie miocardică cu taliu sau sestamibi, scanările de perfuzie/ventilație pulmonară, scanările cu octreotid pentru tumori neuroendocine, scanările MIBG pentru feocromocitom, scanări cu iodocolesterol pentru adenomul adrenocortical și scanări complete cu radioiod pentru cancerul de tiroidă diseminat.
- Scanările cu radioiod pentru tiroidă pot fi folosite pentru a obține informații cantitative despre captarea iodului de către tiroidă, care pot fi folositoare în diferențierea tiroiditei subacute de boala Graves.

CAPITOLUL 4

Proceduri realizate în mod frecvent de către medicii interniști

Medicii interniști realizează o gamă variată de proceduri medicale, deși practicile variază mult în funcție de instituție și de specialitatea în care activează. Medicii interniști și asistentele medicale realizează puncții venoase pentru testele hematologice, injecții arteriale pentru gazele sangvine, intubare endotraheală, sigmoidoscopie flexibilă și introduc perfuzii i.v., tuburi nazogastrice și catetere urinare. Aceste proceduri nu sunt descrise aici, dar necesită îndemânare și exercițiu pentru a minimaliza disconfortul și complicațiile potențiale. În continuare vom trece în revistă mai multe proceduri invazive terapeutice și de diagnostic realizate de medicii de medicină internă – toracocenteză, puncție lombară și paracenteză. Multe proceduri suplimentare sunt realizate de către specialiști și necesită acreditări și antrenament suplimentar, incluzând următoarele:

- Alergii – teste cutanate, rinoscopie.
- Cardiologie – testarea de stres, ecocardiogramă, cateterizare coronariană, angioplastie, inserarea de stenturi, pacemakere, teste de electrofiziologie și ablație, implant de defibrilatoare, cardioversie.
- Endocrinologie – biopsie de tiroidă, testare hormonală dinamică, densiometrie osoasă.
- Gastroenterologie – endoscopie de tract gastric superior și inferior, manometrie esofagiană, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă, inserție de stenturi, ecografie endoscopică, biopsie hepatică.
- Hematologie/oncologie – biopsie de măduvă hematopoietică, transplant de celule stem, biopsie de ganglion limfatic, plasmafereză.
- Pulmonar – managementul intubării și al ventilației, bronhoscopie.
- Renal – biopsie renală, dializă.
- Reumatologie – aspirație articulară.

Ecografia, CT și RMN-ul sunt folosite din ce în ce mai mult pentru a ghida intervențiile invazive, iar instrumentele flexibile cu fibră optică devin din ce în ce mai performante pentru a fi inserate în organism. Pentru cele mai invazive proceduri medicale, inclusiv cele prezentate în continuare, ar trebui obținut, în scris, acordul informat înainte de efectuarea acestora.

TORACOCENTEZA

Extragerea lichidului din spaţiul pleural poate fi realizat la patul pacientului. Indicaţiile pentru această procedură includ evaluarea diagnostică a lichidului pleural, eliminarea lichidului pleural pentru ameliorarea simptomelor şi instilaţia de agenţi sclerozanţi la pacienţii cu efuziuni pleurale recurente, de obicei, maligne.

PREGĂTIREA

Familiarizarea cu componentele unei truse de toracocenteză este un lucru necesar pentru realizarea procedurii cu succes. Pentru a observa natura de plutire liberă a lichidului, ar trebui să fie realizate radiografii de torace postero-anterioare şi laterale în decubit bilaterale. Efuziunile pleurale loculate ar trebui identificate prin ecografie sau TC înainte de realizarea drenajului.

TEHNICĂ

Abordarea posterioară este preferată pentru accesarea lichidului pleural. Cheia succesului este poziţionarea confortabilă, atât pentru pacient, cât şi pentru medic. Pacientul ar trebui să stea pe marginea patului, aplecat înainte, cu mâinile pe o pernă sau pe o noptieră. Pacienţii supuşi toracocentezei suferă frecvent de dispnee severă şi este important să evaluaţi dacă pot menţine această poziţie timp de 10 minute. Locul de acces pentru toracocenteză este stabilit în funcţie de examinarea fizică şi de rezultatele radiografiilor. Pentru estimarea mărimii efuziunii pleurale, se evaluează matitatea la percuţie, locul inciziei fiind interspaţiul cel mai înalt sau al doilea ca înălţime din zonă. Locul de incizie pentru toracocenteză este marginea superioară a coastei, evitându-se astfel nervul, artera şi vena intercostale, care se localizează pe marginea inferioară a coastei (Fig. 4-1).

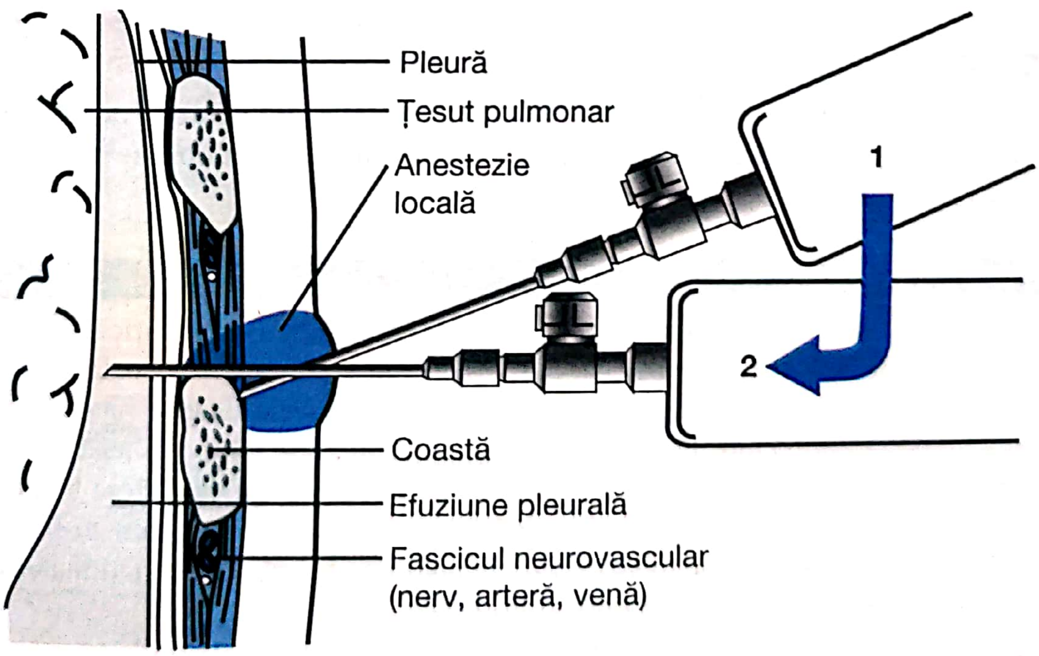


FIGURA 4-1 În toracocenteză, acul trebuie să treacă la nivelul marginii superioare a coastei pentru a evita fascicul neurovascular. (După L. G. Gomella, S. A. Haist: *Clinician's Pocket Reference*, 11th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.)

Locul inciziei ar trebui marcat cu un marker pentru a ghida toracocenteza. Pielea este apoi pregătită şi tratată steril, operatorul observând în permanenţă toate procedurile de sterilizare. Un ac cu diametrul mic este folosit pentru a anestezia pielea, iar un ac cu diametrul mai mare este folosit pentru a anestezia partea superioară a coastei. Acul ar trebui apoi direcţionat peste marginea superioară a coastei pentru a anestezia toate formaţiunile până la nivelul pleurei parietale. Spaţiul pleural ar trebui să fie accesat cu acul cu care se realizează anestezia, folosindu-se cantităţi mari de lidocaină.

Un ac special de toracocenteză cu o seringă ataşată ar trebui să fie folosit pentru a penetra pielea. Acest ac ar trebui să avanseze până la marginea superioară a coastei. În timp ce se menţine o uşoară presiune negativă, acul ar trebui uşor introdus în spaţiul pleural. Dacă se realizează procedura pentru diagnostic vor fi suficienţi 30-50 mL de lichid înainte de finalizare. Dacă, în schimb, se realizează toracocenteză terapeutică, se va folosi un robinet cu 3 căi pentru a direcţiona lichidul pleural aspirat în sticle sau pungi de colectare. Nu se va extrage mai mult de un litru de lichid o dată pentru că extragerea unei cantităţi mai mari de 1-1,5 L poate duce la reapariţia edemului pulmonar.

După ce au fost colectate toate probele, acul de toracocenteză ar trebui retras, iar locul inciziei acoperit timp de cel puţin un minut.

COLECTAREA PROBELOR

Evaluarea diagnostică a lichidului pleural depinde de situaţia clinică. Toate probele de lichid pleural ar trebui trimise la laborator pentru numărarea celulelor, coloraţie Gram şi culturi bacteriene. Nivelurile LDH-ului şi ale proteinelor trebuie, de asemenea, măsurate pentru a se diferenţia natura exsudativă de cea transsudative a lichidului pleural. Ar trebui determinat pH-ul dacă se ia în considerare existenţa empiemului pleural. Alte studii ale lichidului pleural includ: culturi micobacteriene sau fungice, măsurarea nivelului glucozei, al trigliceridelor, al amilazei şi teste citologice.

POSTPROCEDURĂ

Ar trebui efectuată o radiografie toracică postprocedură pentru evaluare în cazul unui pneumotorax, iar pacientul ar trebui sfătuit să atenţioneze medicul dacă reapar dificultăţile de respiraţie.

PUNCŢIA LOMBARĂ

Evaluarea lichidului cefalorahidian este esenţială pentru diagnostic în cazul suspiciunii de infecţie meningeală, hemoragie subarahnoidiană, boala leptomeningeală neoplazică şi meningita neinfecţioasă. Contraindicaţiile relative ale puncţiei lombare includ: infecţii locale ale pielii în zona lombară, leziuni ale măduvei spinării şi suspiciune de tumoare intracraniană. Orice diateză hemoragică ar trebui, de asemenea, corectată înainte de realizarea PL. Pentru realizarea unei puncţii lombare în siguranţă, numărul de trombocite funcţionale ar trebui să fie mai mare de 50 000/μL şi un INR < 1,5.

PREGĂTIRE

Familiarizarea cu trusa de instrumente pentru puncţia lombară este un lucru necesar pentru realizarea cu succes a unei PL. La pacientul cu deficite neurologice focale sau care prezintă dovezi de papiledem la examenul fizic, înainte de PL, ar trebui efectuată o CT craniană.

TEHNICĂ

Poziționarea corespunzătoare a pacientului este importantă pentru a asigura succesul procedurii. Se pot folosi două poziții: în decubit lateral și în șezut. Majoritatea PL de rutină se efectuează în decubit lateral (Fig. 4-2). Poziția în șezut este în general de preferat la pacienții obezi. Indiferent de poziție, pacientul ar trebui instruit să flecteze coloana vertebrală pe cât de mult posibil. În poziția de decubit lateral, pacientul trebuie să stea în poziție fetală cu genunchii flectați către abdomen. Stând în șezut, pacientul ar trebui să se aplece peste o noptieră, cu capul peste brațele îndoite.

Locul de acces pentru o PL este sub nivelul conus medullaris, care, la majoritatea adulților, se extinde până la vertebrele L1-L2. Astfel se pot folosi spațiile intervertebrale L3-L4 sau L4-L5 ca punct de acces. Creasta iliacă supero-posterioară ar trebui identificată și coloana palpată la acest nivel. Acest punct reprezintă interspațiul L3-L4, celelalte spații intervertebrale fiind identificate prin referință de la acesta. Punctul de mijloc al spațiului intervertebral dintre procesele spinale reprezintă punctul de intrare pentru acul de toracocenteză. Acest punct ar trebui marcat cu un marker pentru a ghida PL. Pielea este apoi pregătită și sterilizată, persoana care va realiza puncția observând toate tehnicile de pregătire în permanență. Un ac de diametru mic este folosit apoi pentru a anestezia pielea și țesuturile subcutanate. Acul spinal ar trebui introdus perpendicular cu pielea și împins încet. Trocarul ar trebui să fie retras frecvent pe măsură ce acul spinal avansează. Pe măsură ce acul pătrunde în spațiul subarahnoidian câteodată se poate simți o senzație de „pocnitură". Dacă se atinge osul, acul ar trebui retras până la nivelul pielii și apoi redirecționat mai caudal. Odată ce LCR începe să curgă, se poate măsura presiunea de deschidere. Aceasta trebuie măsurată în poziția de decubit lateral; în cazul în care procedura a fost începută în poziția șezut, pacientul este mutat în aceasta pentru măsurătoare. După măsurarea presiunii de deschidere, LCR ar trebui colectat în tuburi de specimen pentru diverse teste. Cel puțin 10-15 mL de LCR ar trebui recoltate în mai multe tuburi de specimen.

Odată ce recoltarea se finalizează, trocarul trebuie înlocuit și acul spinal înlăturat.

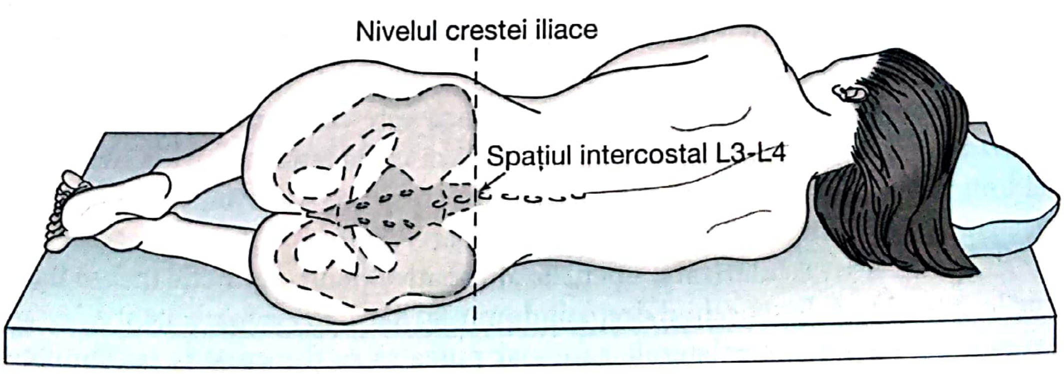


FIGURA 4-2 Poziționarea adecvată a pacientului în decubit lateral. De reținut că umerii și șoldurile sunt în plan vertical, toracele fiind perpendicular pe pat. (După R. P. Simon și colab. (ed.): *Clinical Neurology*, 7th ed. New York, Mc Graw-Hill, 2009.)

COLECTAREA DE PROBE

Evaluarea LCR în vederea disgnosticării se bazează pe scenariul clinic. În general, lichiul cefalorahidian ar trebui întotdeauna trimis pentru numărarea celulelor, nivelul proteinelor și al glucozei și culturi bacteriene. Alte analize specializate ce pot fi realizate pentru LCR includ: culturi virale, culturi fungice și micobacteriene, VDRL, antigen criptococic, benzi oligoclonale și analize citologice.

POSTPROCEDURĂ

Pentru a reduce riscurile apariției cefaleei post-puncție lombară, pacientul ar trebui sfătuit să stea întins cu fața în jos pentru cel puțin 3 ore. Dacă aceasta apare totuși, de ajutor pot fi repausul la pat, hidratarea și analgezice orale. Dacă cefaleea post-puncție lombară persistă, pacientul s-ar putea să aibă o scurgere persistentă de LCR. În acest caz, ar trebui să se discute cu un anestezist pentru plasarea unui pansament sangvin epidural.

PARACENTEZA

Înlăturarea și analiza lichidului peritoneal este prețioasă în evaluarea pacienților cu ascită nouă sau ascită cu etiologie necunoscută. Este de asemenea necesară la pacienții cu cazuri cunoscute de ascită ce suferă o depreciere a stării clinice. Contraindicațiile relative includ diateza hemoragică, intervenții chirurgicale abdominale anterioare, destindere de intestine sau ascite loculate.

MUNCA DE PREGĂTIRE

Înainte de realizarea unei paracenteze, ar trebui corectată orice diateză hemoragică severă. Distensia intestinală ar trebui de asemenea tratată prin introducerea unei sonde nasogastrice, iar vezica urinară ar trebui golită înainte de realizarea intervenției. Dacă se realizează o paracenteză pentru un volum mare de lichid, ar trebui folosite sticle cu vacuum de dimensiuni mari împreună cu tuburile de conexiune corespunzătoare.

TEHNICA

Poziționarea corespunzătoare a pacientului îmbunătățește considerabil ușurința cu care se poate realiza o paracenteză. Pacientul ar trebui instruit să stea culcat pe spate, cu capul patului ridicat la 45°. Această poziție ar trebui să fie menținută pentru aproximativ 15 minute, ceea ce permite lichidului ascitic să se acumuleze în partea dependentă a abdomenului.

Locul preferat de acces pentru paracenteză este un punct de mijloc între simfiza pubiană și ombilic; acesta se corelează cu locația relativă a avascularei linii albe (linea alba). Puncția mediană ar trebui să fie evitată dacă există o cicatrice ca urmare a unei intervenții anterioare, pentru că în urma acesteia ar putea apărea neovascularizare. Locurile alternative pentru puncție includ flancurile, lateral față de mușchiul drept abdominal, dar trebuie mare atenție la evitarea vaselor sangvine colaterale care s-ar putea să se fi format la pacienții cu hipertensiune arterială.

Pielea este pregătită și sterilizată. Pielea, țesutul subcutanat și peretele abdominal până la peritoneu ar trebui să fie infiltrate cu un anestezic. Acul de paracenteză cu o seringă atașată este apoi introdus pe linia de mijloc în plan perpendicular cu pielea. Pentru a preveni scurgerea de lichid ascitic, tehnica „Z-tracking" ar putea fi folositoare: după penetrarea pielii, acul este introdus

1-2 cm înainte de a avansa mai mult. Acul este apoi introdus lent în vreme ce se realizează în mod continuu aspirația. În momentul în care peritoneul este penetrat, acul va avansa dintr-o dată ușor. Lichidul ar trebui să curgă liber în seringă imediat după acest moment. Pentru o paracenteză diagnostică, extrageți 50 mL de lichid ascitic. Pentru paracenteza de volum ridicat, extragerea directă în containere cu vacuum, folosindu-se tuburi conectoare, este opțiunea cea mai frecvent utilizată.

După recoltarea tuturor probelor, acul de paracenteză ar trebui înlăturat, iar la locul puncției, aplicată presiune în mod corespunzător.

COLECTAREA PROBELOR

Lichidul peritoneal ar trebui trimis pentru numărarea celulelor, nivelul proteinelor și al glucozei, și culturi bacteriene. Măsurarea nivelului albuminei din lichidul ascitic este, de asemenea, necesară pentru calcularea gradientului ser/albumină ascitică. În funcție de scenariul clinic, pot fi obținute alte analize, printre care culturi micobacteriene, nivelul amilazei, al adenozin deaminazei, al trigliceridelor și examenul citologic.

POSTPROCEDURĂ

Pacientul trebuie monitorizat cu atenție după paracenteză și ar trebui sfătuit să stea în decubit dorsal în pat mai multe ore. Dacă apare scurgerea persistentă de lichid, continuați repausul la pat, aplicând un bandaj cu presiune la locul puncției. Pentru pacienții cu disfuncții hepatice supuși unei paracenteze de volum ridicat, reducerea bruscă a volumului intravasculat poate precipita sindromul hepatorenal. S-a demonstrat că administrarea a 25 g de albumină i.v. după o astfel de intervenție reduce incidența insuficienței renale ulterioare. În final, dacă analiza lichidului ascitic arată prezența peritonitei bacteriene spontane, atunci ar trebui adminsitrate cât mai rapid antibiotice i.v. (împotriva bacteriilor intestinale Gram-negative) și albumină i.v.

Pentru mai multe informații, vezi Robbins E., Hauser S. L.: Technique for Lumbar Puncture, cap. e46, și clipurile cu Proceduri Clinice în cap. e54-e57 în HPIM-18.

CAPITOLUL 5
Principiile îngrijirii pacientului în stare critică

EVALUAREA INIȚIALĂ A PACIENTULUI ÎN STARE CRITICĂ

Îngrijirea inițială a pacientului în stare critică trebuie adeseori realizată rapid și înainte de a se obține o anamneză completă. Stabilizarea fiziologică începe cu principiile tehnicilor avansate de susținere cardiovasculară și implică frecvent tehnici invazive cum ar fi ventilarea mecanică și terapia de substituție renală pentru a susține sistemele de organe care cedează. Au fost dezvoltate variate sisteme de catalogare a severității afecțiunilor, cum ar fi APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evalution). Deși aceste unelte sunt folositoare

pentru asigurarea unei similarități între grupuri de pacienți implicați în teste clinice sau în monitorizarea asigurării calității, relevanța lor pentru pacienții individuali este mai puțin clară. Aceste sisteme de notare nu sunt folosite în mod normal pentru a ghida managementul clinic.

ȘOCUL

Șocul, care este caracterizat prin hipoperfuzia multiorganică și hipoxia țesuturilor, este o problemă frecventă care necesită internarea în secția de terapie intensivă. Există o varietate de indicatori clinici ai șocului, inclusiv reducerea tensiunii arteriale medii, tahicardie, tahipnee, răcirea extremităților, status mintal alterat, oligurie și acidoză lactică. Deși hipotensiunea arterială este de obicei observată în șoc, nu există un prag pentru tensiunea arterială care să îl definească. Șocul poate fi rezultatul unui debit cardiac scăzut, rezistență vasculară sistemică redusă sau ambele. Cele trei principale categorii ale șocului sunt: hipovolemic, cardiogenic și debit cardiac ridicat/rezistență vasculară sistemică redusă. Examinarea clinică poate fi de folos pentru evaluarea debitului clinic adecvat, cu presiune de puls îngustată, extremități reci și timp de reumplere capilară întârziat ca indicatori ai unui debit cardiac redus. Indicatorii debitului cardiac ridicat (de exemplu, presiune de puls largă, extremități calde și timp de reumplere capilară crescut) asociați cu șocul indică o rezistență vasculară sistemică redusă. Debitul cariac redus poate fi cauzat de depleția volumului intravascular (de exemplu, hemoragie) sau disfuncția cardiacă. Depleția volumului intravascular poate fi evaluată prin: măsurarea tensiunii venoase la nivel jugular, schimbările în tensiunea atriului drept cu respirație spontană sau modificări în presiunea pulsului în timpul ventilației mecanice cu presiune pozitivă. Rezistența vasculară sistemică redusă este deseori cauzată de septicemie, dar hipotensiunea cu debit cardiac ridicat este de asemenea întâlnită în pancreatită, insuficiență hepatică, arsuri, șoc anafilactic, șunt arteriovenos periferic și tireotoxicoză. Resuscitarea timpurie în șocul septic și cardiogenic poate îmbunătăți șansele de supraviețuire; metodele obiective de evaluare, cum ar fi ecocardiografia și/sau monitorizarea vasculară invazivă, ar trebui folosite pentru a complementa examinarea clinică și pentru a reduce la minimum lezarea organelor terminale. Abordarea pacientului aflat în șoc este prezentată în Fig. 5-1.

SUSȚINEREA VENTILAȚIEI MECANICE

Pacienții în stare critică necesită adeseori ventilare mecanică. În timpul resuscitării inițiale, principiile standard ale susținerii cardiovasculare avansate ar trebui să fie urmate. Ventilația mecanică ar trebui să fie luată în considerare în cazul insuficienței respiratorii hipoxemice acute, care poate apărea în șocul cardiogenic, edemul pulmonar (cardiogenic sau necardiogenic) sau pneumonie. Ventilația mecanică ar trebui să fie considerată o metodă de tratament și în insuficiența ventilatorie, care poate fi rezultatul creșterii sarcinii sistemului respirator – deseori manifestat prin acidoză lactică sau scăderea complianței pulmonare. Ventilația mecanică poate reduce travaliul respirator, poate îmbunătăți oxigenarea arterială prin creșterea furnizării de O_2 la țesuturi și poate reduce acidoza. Scăderea tensiunii arteriale medii după debutul ventilației mecanice apare frecvent din cauza reducerii reîntoarcerii venoase din cauza ventilației de presiune pozitivă, a reducerii secreției de catecolamine endogene și a administrării medicamentelor pentru facilitarea intubării. Din moment ce hipovolemia contribuie deseori la hipotensiune post-intubare, ar trebui luată în considerare opțiunea de administrare de volum pe cale intravenoasă. Tipurile principale de insuficiență respiratorie sunt discutate în Cap 16.

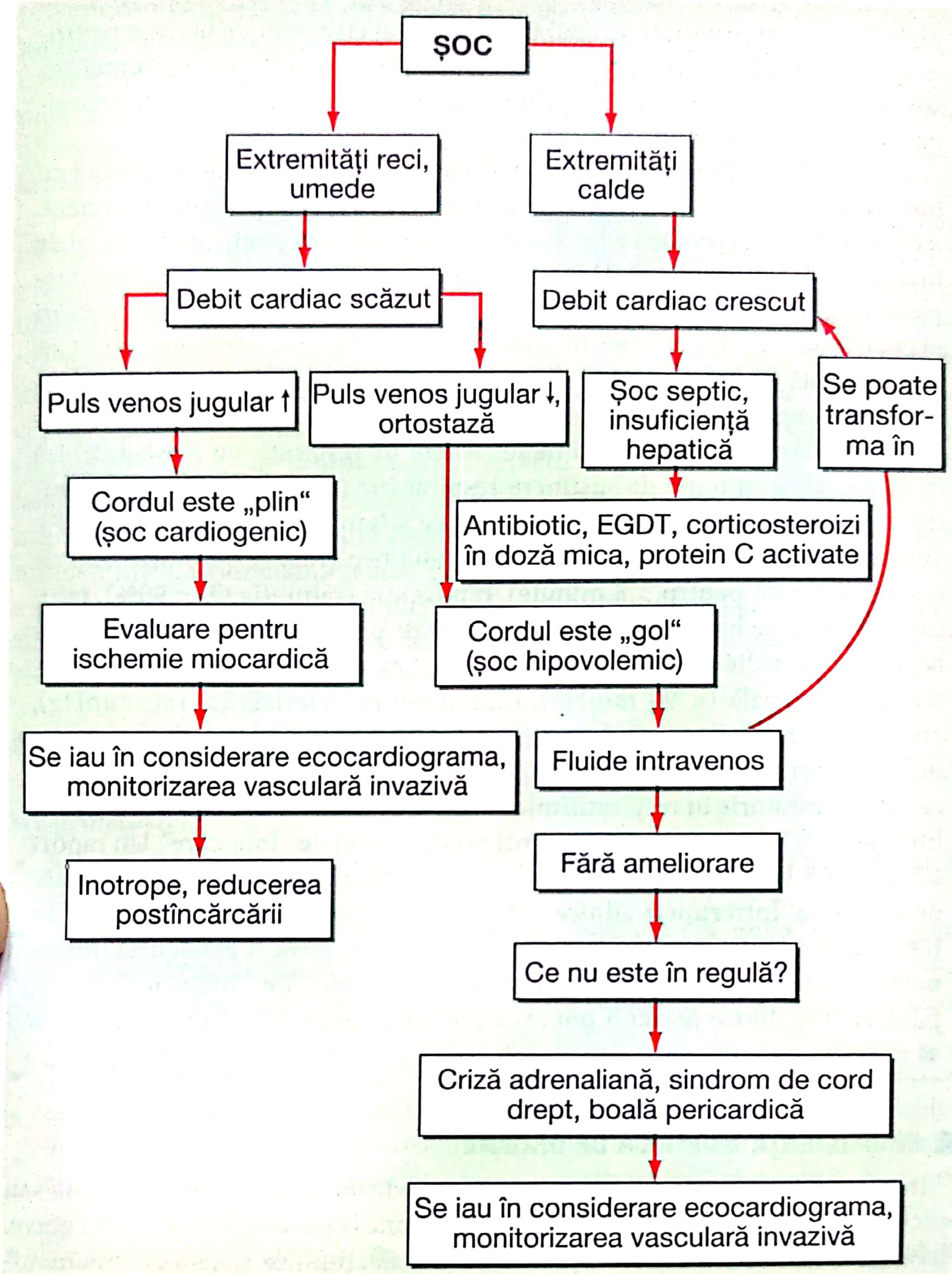


FIGURA 5-1 Abordarea pacientului în șoc. EGDT, terapie precoce cu direcționare pe obiective – *Early Goal Directed Therapy*.

TRATAMENT **Pacientul ventilat mecanic**

Mulți pacienți care sunt ventilați mecanic necesită tratament pentru durere (în general, cu derivați opioizi) și pentru anxietate (de obicei, cu benzodiazepine, care au, de asemenea, și avantajul de a induce amnezie). Mai puțin frecvent, sunt necesari agenți de blocare neuromusculară pentru a facilita ventilarea atunci când există o desincronizare extremă între eforturile respiratorii ale pacientului și ventilator, ce nu poate fi corectată prin manipularea

setărilor ventilatorului; în timpul tratamentului cu agenți de blocare neuromusculară, este necesară o sedare agresivă. Agenții de blocare neuromusculară ar trebui să fie folosiți cu atenție deoarece, în urma slăbiciunii prelungite se poate instala miopatie.

Eliberarea de ventilația mecanică ar trebui luată în considerare odată cu îmbunătățirea procesului patologic care a dus la aplicarea acestui tratament. Ar trebui realizată testarea zilnică a pacienților intubați pentru potențialul de înlăturare. Oxigenarea stabilă (la valori reduse ale PEEP), tuse și reflexe respiratorii intacte și lipsa nevoii de folosire a agenților vasopresori sunt factori necesari înainte de a fi luată în considerare înlăturarea ventilatorului. Cea mai eficientă abordare a detubării este de obicei un test spontan de respirare, care implică 30-120 de minute de respirare fără susținere semnificativă a ventilării. Se poate folosi fie un sistem de respirație cu piesă deschisă în T, fie valori minime de susținere respiratorie (susținerea presiunii pentru a depăși rezistența sondei endotraheale și/sau valori reduse ale CPAP). Testul este considerat eșuat dacă apar: tahipnee (rată respiratorie >35 de respirații/minut pentru > 5 minute), hipoxemie (saturația O_2 < 90%), tahicardie (> 140 de bătăi/minut sau o creștere de peste 20% față de valoarea de bază), bradicardie (reducere de peste 20% față de valoarea de bază), hipotensiune arterială (< 90 mmHg), hipertensiune arterială (> 180 mmHg), creșterea anxietății sau diaforeză. La finalul testului spontan de respirație, *indexul de respirație rapidă superficială* (IRRS sau f/VT), care este calculat ca rata respiratorie în respirații/minut împărțit la volumul curent calculat în litri, poate fi folosit pentru prezicerea potențialului de „înțărcare". Un raport f/VT < 105 la sfârșitul testului de respirație spontană justifică o încercare de extubare. Întreruperi zilnice ale perfuziei de sedative în conjuncție cu teste de respirație spontană pot limita sedarea excesivă și pot scurta durata nevoii ventilației mecanice. În pofida protocoalelor de „înțărcare" atente, până la 10% dintre pacienți pot avea probleme după extubare și s-ar putea să necesite reintubarea.

INSUFICIENȚA MULTIPLĂ DE ORGANE

Insuficiența multiplă de organe este un sindrom definit prin disfuncția sau eșecul total simultan a două sau mai multe organe la pacienții cu afecțiuni grave. Acest fenomen este o consecință frecventă a afecțiunilor sistemice inflamatorii (de exemplu, septicemia, pancreatita și traumatismele). Pentru a îndeplini criteriile pentru insuficiența multiplă de organe, aceasta trebuie să persiste mai mult de 24 de ore. Prognosticul se agravează cu creșterea duratei insuficienței organului și numărul de sisteme de organe implicate.

MONITORIZAREA ÎN SECȚIA DE TERAPIE INTENSIVĂ

În cazul afecțiunilor critice, este necesară monitorizarea continuă atentă și frecventă a mai multor sisteme de organe. Pe lângă puls-oximetrie, testarea frecventă a gazelor sangvine poate arăta evoluția dereglărilor acido-bazice și evalua caracterul adecvat al ventilării. Monitorizarea presiunii intraarteriale este realizată frecvent pentru a urmări presiunea sangvină și pentru a oferi probe de gaze din sângele arterial și alte probe de sânge. Cateterele pentru artera pulmonară (Swan-Ganz) pot oferi date despre tensiunea la nivelul arterei pulmonare, debitul cardiac, rezistența vasculară sistemică și măsurători ale nivelului de oxigen. Cu toate acestea, nu a fost demonstrat niciun beneficiu în ceea ce

priveşte morbiditatea sau mortalitatea în urma folosirii cateterelor pentru artera pulmonară, şi pot apărea complicaţii semnificative la plasarea accesului venos central (de exemplu, pneumotorax, infecţii) sau al cateterului pentru artera pulmonară (de exemplu, aritmii cardiace, rupturi ale arterei pulmonare). Din aceste motive, nu este recomandată cateterizarea de rutină a arterei pulmonare la pacienţii bolnavi în stare critică.

Pentru pacienţii intubaţi care primesc moduri de ventilare mecanică controlate în funcţie de volum, mecanicile respiratorii pot fi urmărite cu uşurinţă. Presiunea de vârf a căilor respiratorii este măsurată în mod regulat de ventilatoarele mecanice, iar presiunea de platou poate fi evaluată prin includerea unei pauze pe finalul respiraţiei. Rezistenţa la inspiraţie a căilor respiratorii este calculată ca diferenţa dintre presiunea de vârf a căilor respiratorii şi cea de platou (cu ajustarea pentru debit). Creşterea rezistenţei căilor respiratorii poate fi cauzată de bronhospasme, secreţii respiratorii sau un tub endotraheal îndoit. Complianţa statică a sistemului respirator este calculată ca volumul curent împărţit la variaţia presiunii căilor respiratorii (presiunea de platou minus PEEP). Complianţa redusă poate apărea din cauza revărsatelor pleurale, a pneumotoraxului, a pneumoniei, a edemului pulmonar sau auto-PEEP (presiune de sfârşit de expiraţie ridicată din cauza timpului insuficient pentru golirea alveolară înainte de următoarea inspiraţie).

PREVENIREA COMPLICAŢIILOR AFECŢIUNILOR CRITICE

Pacienţii în stare critică sunt predispuşiu la mai multe complicaţii, inclusiv următoarele:

- Septicemie – adeseori în legătură cu monitorizarea invazivă a pacienţilor în stare critică.
- Anemie – cauzată de obicei de inflamaţia cronică sau de pierderea iatrogenă de sânge. Se recomandă o abordare conservatoare în administrarea transfuziilor de sânge, cu excepţia cazurilor în care pacientul are o hemoragie activă.
- Tromboza venoasă profundă – poate apărea la nivelul cateterelor venoase centrale în pofida profilaxiei standard cu heparină s.c. sau a dispozitivelor de compresie secvenţială a extremităţilor inferioare. Heparinele cu greutate moleculară redusă (de exemplu, enoxaparina) sunt mai eficiente la pacienţii cu risc crescut decât heparina nefragmentată.
- Hemoragii GI – ulcerele de stres ale mucoasei gastrice apar frecvent la pacienţii cu diateză hemoragică, şoc sau insuficienţă respiratorie, fiind nevoie de neutralizarea profilactică a acizilor la aceşti pacienţi.
- Insuficienţă renală acută – este o problemă frecvent întâlnită la pacienţii din secţiile de terapie intensivă, exacerbată de medicaţia nefrotoxică şi de hipoperfuzie. Cea mai frecventă etiologie este necroza tubulară acută. Tratamentul cu doze scăzute de dopamină nu protejează împotriva insuficienţei renale acute.
- Nutriţia inadecvată şi hiperglicemia – alimentaţia enterală, atunci când este posibilă, este preferată în defavoarea celei parenterale, deoarece aceasta din urmă este asociată cu multiple complicaţii, inclusiv hiperglicemie, colestază şi septicemie. Utilitatea unui control drastic al glicemiei în terapia intensivă este controversată.
- Starea de slăbiciune legată internarea în secţia de terapie intensivă – au fost descrise neuropatii şi miopatii – în general după o săptămână de terapie intensivă. Aceste complicaţii sunt frecvente în special în cazul septicemiei.

DISFUNCȚII NEUROLOGICE LA PACIENȚII ÎN STARE CRITICĂ

La pacienții aflați în stare critică pot apărea o varietate de probleme neurologice. Majoritatea pacienților internați la terapie intensivă prezintă episoade de delir, caracterizat prin modificări acute ale statusului mintal, lipsă de atenție, gândire dezorganizată și nivel de conștiență alterat. Folosirea dexmedetomidinei este asociată cu mai puține cazuri de delir la pacienții aflați la terapie intensivă în comparație cu midazolamul, unul dintre sedativele convenționale. Complicațiile neurologice mai puțin frecvente, dar importante, includ leziuni anoxice ale creierului, accidentul vascular cerebral și status epilepticus.

LIMITAREA SAU ÎNCETAREA ÎNGRIJIRII

În secția de terapie intensivă se întâmplă frecvent cazuri de limitare sau încetare a îngrijirii. Avansurile tehnologiei au permis multor pacienți cu puține sau fără șanse de recuperare să fie menținuți în secția de terapie intensivă. În cazuri din ce în ce mai frecvente, pacienții, familiile și persoanele care oferă îngrijire au recunoscut validitatea etică de a limita sau înceta îngrijirea atunci când pacientul sau persoana cu putere decizională stabilește că țelurile de îngrijire ale pacientului nu mai pot fi atinse în situația clinică curentă.

Pentru mai multe informații, vezi Kress J. P., Hall J. B.: Approach of Patient With Critical Illness, cap 267, p. 2196, în HPIM-18.

CAPITOLUL 6

Durerea și managementul acesteia

ABORDAREA PACIENTULUI **Durerea**

Durerea este cel mai frecvent simptom care determină o persoană să se adreseze medicului. Managementul durerii depinde de determinarea cauzei, de atenuarea factorilor declanșatori și potențatori, ca și de oferirea unei ameliorări rapide oricând este posibil. Ca origine, durerea poate fi somatică (piele, articulații, mușchi), viscerală sau neuropatică (afecțiuni ale nervilor, ale căilor nervoase medulare sau ale talamusului). Caracteristicile fiecărui tip sunt prezentate în Tabelul 6-1.

DUREREA NEUROPATICĂ Definiții: *nevralgia*: durere în teritoriul unui singur nerv, de exemplu, nevralgia trigeminală; *disestezia*: senzații spontane, neplăcute și anormale; *hiperalgezia* și *hiperestezia*:răspuns exagerat la stimuli nociceptivi și, respectiv, tactili; *alodinia*: perceperea stimulilor mecanici luminoși ca dureroși, de exemplu, când vibrația provoacă durere. Percepția redusă a durerii este denumită *hipalgezie* sau *analgezie*, când durerea este absentă. *Cauzalgia* este o durere sub formă de arsură severă fără limite determinate și care acompaniază disfuncția sistemului nervos simpatic (transpirație; modificări vasculare, tegumentare și ale părului – distrofie simpatică) ce apare ca urmare a lezării unui nerv periferic.

TABELUL 6-1 CARACTERISTICILE DURERII SOMATICE ȘI NEUROPATICE

Durerea somatică
Stimulul nociceptiv este, de obicei, evident
De obicei bine localizată
În experiența pacientului este similară cu alte dureri somatice
Calmată de analgezice narcotice sau antiinflamatoare
Durerea viscerală
Cel mai frecvent activată de către un proces inflamator
Durerea este deseori slab localizată și, de obicei, referită
Asociată cu un disconfort difuz, de exemplu, greață, balonare
Calmată de analgezice narcotice
Durerea neuropatică
Nu există un stimul nocioceptiv evident
Dovezi asociate de leziuni nervoase, de exemplu, deteriorare senzorială, slăbiciune
Neobișnuită, diferită de durerea somatică, deseori acută sau ca o curentare
Doar parțial calmată de către analgezicele narcotice, poate răspunde bine la antidepresive sau anticonvulsive

Sensibilizarea se referă la un prag redus pentru activarea primară a nociceptorilor ca urmare a stimulării repetate în țesuturi afectate sau inflamate; mediatorii inflamatori joacă un rol în acest proces. Sensibilizarea contribuie la sensibilitate locală, durere și hiperalgezie (așa cum se întâmplă în arsurile solare).

Durerea reflexă (referită) apare ca rezultat al convergenței impulsurilor senzoriale de la piele și viscere pe un singur neuron spinal ce transmite semnale de durere la creier. Din cauza acestei convergențe, impulsul de la structurile profunde este localizat greșit pe o regiune de piele inervată de același segment spinal.

DUREREA CRONICĂ Problema aceasta este deseori greu de diagnosticat și pacienții pot părea afectați emoțional. Mai mulți factori pot cauza, perpetua sau exacerba durerea cronică: (1) afecțiuni dureroase pentru care nu există tratament (de exemplu, artrită, cancer, migrene, neuropatie diabetică); (2) factori neurali inițiați de o afecțiune care persistă după tratarea acesteia (de exemplu, nervi senzoriali sau simpatici lezați); (3) afecțiuni psihice. Acordați atenție specială anamnezei și depresiei. Cazurile de depresie sunt frecvente, tratabile și potențial fatale (suicid).

FIZIOPATOLOGIE: ORGANIZAREA CĂILOR DURERII

Stimulii senzoriali inductori de durere (nociceptivi) din piele și viscere activează terminațiile nervoase periferice ale neuronilor primari aferenți, care realizează sinapse cu neuronii secundari la nivelul măduvei spinării (Fig. 6-1). Acești neuroni secundari formează căi ascendente încrucișate care ajung la talamus și sunt proiectate în cortexul somatosenzorial. Neuronii ascendenți paraleli se

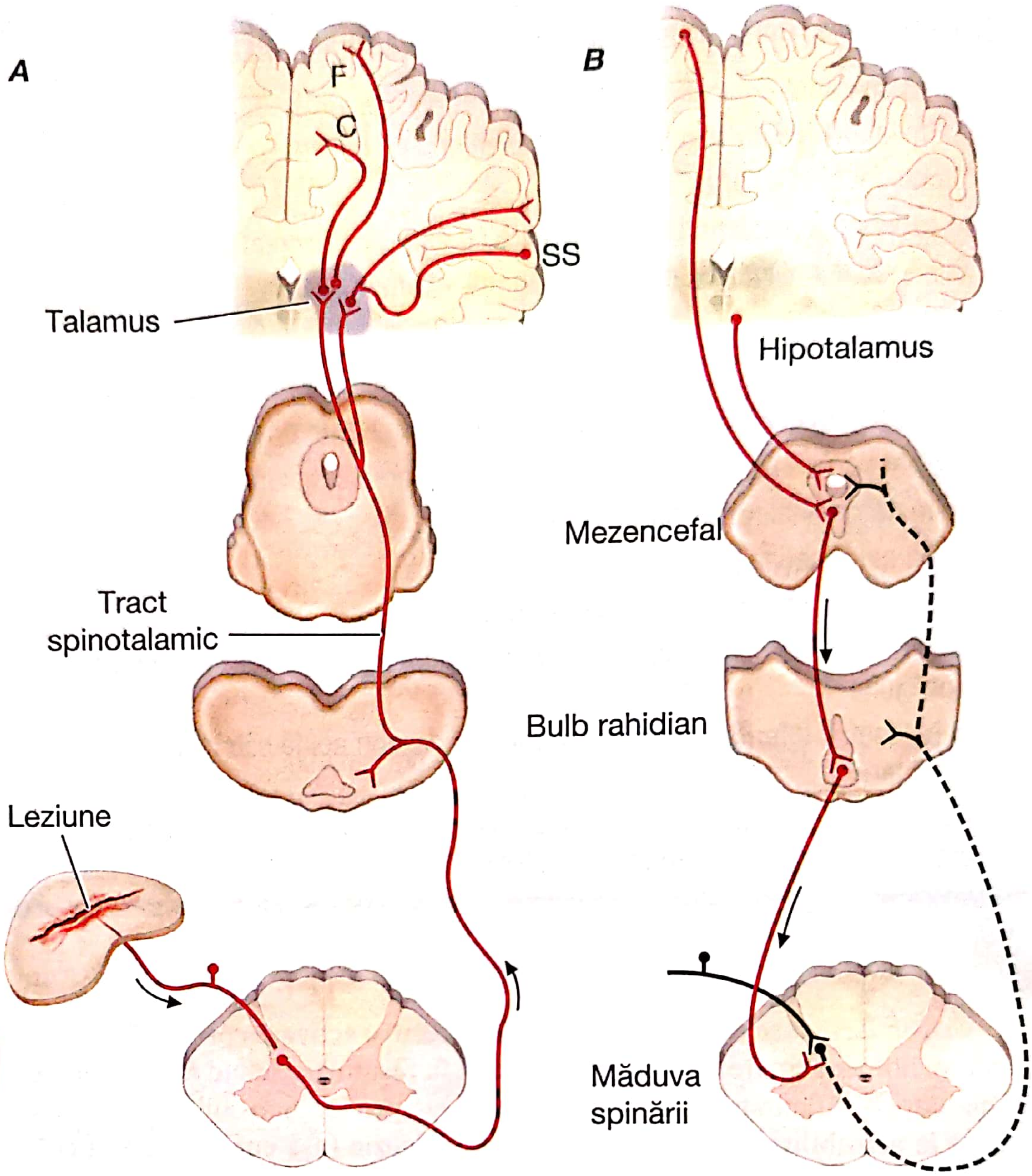


FIGURA 6-1 Căile de transmitere și modulare a durerii. **A.** Sistemul de transmitere pentru mesajele nociceptive. Stimulii nocivi activează terminațiile senzitive periferice ale nociceptorilor primari aferenți prin procesul de transducție. Mesajul este apoi transmis prin nervul periferic la măduva spinării, unde realizează sinapsă cu celulele de origine ale căii ascendente majore de transmitere a durerii, tractul spinotalamic. Mesajul este transmis în talamus la cortexul cingulat anterior (C), cortexul insular frontal (F) și cortexul somatosenzorial (SS). **B.** Rețeaua de modulare a durerii. Impulsurile de la cortexul frontal și hipotalamus activează celule din mezencefal care controlează celulele spinale de transmitere a durerii prin celulele din măduva spinării.

conectează cu nucleii trunchiului cerebral, talamici ventrocaudali şi talamici mediali. Aceste căi paralele proiectează în sistemul limbic şi stau la baza aspectului emoţional al durerii. Transmiterea durerii este reglată la nivelul cornului dorsal de către căile bulbospinale descendente care conţin serotonină, norepinefrină şi mai multe neuropeptide.

Agenţii care modifică percepţia durerii pot acţiona prin reducerea inflamaţiei ţesuturilor (AINS, inhibitori ai sintezei prostaglandinelor), pot interfera cu transmiterea durerii (narcotice) sau intensifică modularea descendentă (narcoticele şi antidepresivele). Substanţele anticonvulsivante (gabapentina, carbamazepina)

pot fi eficiente în cazul senzaţiilor aberante de durere care apar în urma leziunilor nervilor periferici.

TRATAMENT Durerea (Tabelul 6-2)

DUREREA SOMATICĂ ACUTĂ

- Durere moderată: de obicei, se tratează eficient cu analgezice nenarcotice, de exemplu, aspirină, acetaminofen şi AINS, care inhibă cicolooxigenaza (COX) şi, cu excepţia acetaminofenului, au efecte antiinflamatoare, în special la doze mari. Sunt în special eficiente pentru cefalee şi durerile musculoscheletice.
- Ketorolacul administrat parenteral este suficient de potent şi rapid pentru a înlocui opioidele pentru mulţi pacienţi cu durere acută severă.
- Analgezicele narcotice în forme orale sau parenterale pot fi folosite pentru durere mai severă. Acestea sunt cele mai eficiente medicamente disponibile; naloxona, un antagonist opioid, ar trebui să fie disponibil atunci când se folosesc doze mari de narcotice sau când pacienţii sunt instabili.
- Analgezia controlată de pacienţi (PCA) permite infuzia unei doze de bază plus bolusuri auto-administrate (activate prin apăsarea unui buton) la nevoie, pentru controlul durerii.

DUREREA CRONICĂ

- Realizaţi un plan clar de tratament inclusiv ţeluri specifice şi realiste pentru terapie, de exemplu, o noapte cu somn liniştit, a fi capabil să meargă la cumpărături sau reîntoarcerea la serviciu.
- Pentru îmbunătăţirea calităţii vieţii s-ar putea să fie necesară o abordare multidisciplinară care utilizează medicaţie, consiliere, terapie fizică, blocaje nervoase şi chiar intervenţie chirurgicală.
- Evaluarea psihologică este esenţială; modelele de tratament bazate pe comportament sunt deseori de ajutor.
- Unii pacienţi s-ar putea să aibă nevoie de trimiteri la o clinică specializată în managementul durerii; pentru alţii, doar managementul farmacologic poate fi suficient.
- Antidepresivele triciclice sunt folositoare în managementul durerii cronice de diferite cauze, inclusiv durerile de cap, neuropatia diabetică, nevralgia postherpetică, durerea cronică de spate şi durerea centrală post-accident vascular cerebral.
- Anticonvulsivantele şi antiaritmicele sunt de folos pentru pacienţii cu durere neuroaptică şi care nu prezintă semne de disfuncţii simpatice (de exemplu, neuropatie diabetică, nevralgia trigeminală).
- Folosirea pe termen lung de opioide este acceptată pentru durerea provocată de afecţiunile maligne, dar este controversată pentru durerea de origine benignă. Atunci când alte abordări eşuează, compuşii opioizi cu acţiune îndelungată cum ar fi levorfanolul, metadona, morfina cu eliberare retard sau fentanil transdermic pot fi considerate ca metode de tratament pentru aceşti pacienţi.

Pentru mai multe informaţii, vezi Rathmell H. P., Fields H. L.: Pain: Pathophysiology and Management, cap. 11, p. 93, în HPIM-18.

TABELUL 6-2 MEDICAMENTE PENTRU AMELIORAREA DURERII

Denumire generică	Doză, mg	Interval	Observații
Analgezice nenarcotice:doze și intervale uzuale			
Acid acetilsalicilic	650 p.o.	La 4 ore	Sunt disponibile preparate protejate enteric
Acetaminofen	650 p.o.	La 4 ore	Efecte secundare rare
Ibuprofen	400 p.o.	La 4-6 ore	Se eliberează fără prescripție medicală
Naproxen	250-500 p.o.	La 12 ore	Efectele întârziate pot fi cauzate de timpul de înjumătățire prelungit
Fenoprofen	200 p.o.	La 4-6 ore	Contraindicat în bolile renale
Indometacin	20-50 p.o.	La 8 ore	Efecte secundare gastrointestinale frecvente
Ketorolac	15-60 i.m./i.v.	La 4-6 ore	Disponibil pentru administrare parenterală
Celecoxib	100-200 p.o.	La 12-24 de ore	Util în artrită
Valdecoxib	10-20 p.o.	La 12-24 de ore	Nu se mai comercializează în SUA din anul 2005
Denumire generică	**Parenteral - doză, mg**	**Per os - doză, mg**	**Observații**
Analgezice narcotice:doze și intervale uzuale			
Codeină	30-60 la 4 ore	30-60 la 4 ore	Greață frecvent
Oxicodon	-	5-10 la 4-6 ore	De obicei, disponibil în combinație cu acetaminofen sau aspirină
Morfină	5 la 4 ore	30 la 4 ore	
Morfină retard	-	15-60 x 2-3/zi	Preparate orale cu eliberare prelungită
Hidromorfon	1-2 la 4 ore	2-4 la 4 ore	Acțiune mai scurtă decât sulfatul de morfină
Levorfanol	2 la 6-8 ore	4 la 6-8 ore	Acțiune mai lungă decât sulfatul de morfină; se absoarbe bine p.o.
Metadonă	5-10 la 6-8 ore	5-20 la 6-8 ore	Sedare întârziată din cauza timpului lung de înjumătățire; tratamentul nu trebuie inițiat cu o doză > 40 mg/zi, iar creșterea dozei se face la minimum 3 zile

Meperidină	50-100 la 3-4 ore	300 la 4 ore	Absorbție p.o. scăzută; normeperidina este un metabolit toxic; nu se recomandă utilizarea de rutină
Butorfanol	-	1-2 la 4 ore	Spray intranazal
Fentanil	25-100 μg/oră	-	Plasture transdermic la 72 de ore
Tramadol	-	50-100 la 4-6 ore	Acțiune mixtă opioidă/adrenergică

Denumire generică	Blocarea absorbției		Puterea sedativă	Puterea anticolinergică	Hipotensiune ortostatică	Aritmie cardiacă	Doza medie, mg/zi	Interval, mg/zi
	5-HT	NE						
Antidepresive[a]								
Doxepină	++	+	Înaltă	Moderată	Moderată	Rar	200	75-400
Amitriptilină	++++	++	Înaltă	Foarte înaltă	Moderată	Da	150	25-300
Imipramină	++++	++	Moderată	Moderată	Înaltă	Da	200	75-400
Nortriptilină	+++	++	Moderată	Moderată	Scăzută	Da	100	40-150
Desipramină	+++	++++	Scăzută	Scăzută	Scăzută	Da	150	50-300
Venlafaxin	+++	++	Scăzută	Fără	Fără	Nu	150	75-400
Duloxetină	+++	+++	Scăzută	Fără	Fără	Nu	40	30-60

Denumire generică	Per os - doză, mg	Interval	Denumire generică	Per os - doză, mg	Interval
Anticonvulsivante și antiaritmice[a]					
Fenitoină	300	Zilnic, la culcare	Clonazepam	1	La 6 ore
Carbamazepină	200-300	La 6 ore	Gabapentin[b]	600-1 200	La 8 ore
Oxcarbazepină	300	La 12 ore	Pregabalin	150-600	La 12 ore

[a] Antidepresivele, anticonvulsivantele și antiaritmicele nu sunt aprobate de Food and Drug Administration (FDA) pentr tratamentul durerii în SUA.

[b] Gabapentinul în doze de până la 1800 mg/zi este aprobat de FDA pentru tratamentul neuralgiei postherpetice.

Abrevieri: 5-HT, serotonină; NE, norepinefrină.

CAPITOLUL 7

Evaluarea statusului nutrițional

Stabilitatea greutății corporale necesită ca aportul de energie și consumul acesteia să fie echilibrate în timp. Categoriile principale de randament energetic sunt consumul energetic de repaus (REE-*resting energy expenditure*) și activitatea fizică; sursele minore includ costul energetic al metabolizării alimentelor (efectul termic al alimentelor sau al activității dinamice specifice) și termogeneza prin frison. Aportul energetic mediu este de aproximativ 2 800 kcal/zi pentru bărbați și aproximativ 1 800 kcal/zi pentru femei, deși aceste valori estimative variază în funcție de vârstă, dimensiuni corporale și nivel de activitate. Consumul bazal de energie (BEE-*basal energy expenditure*) măsurat în kcal/zi poate fi estimat folosind formula Harris și Benedict (Fig. 7-1).

Consumul dietetic de referință (DRI) și doza zilnică recomandată (DZR) au fost definite pentru multe nutrimente, inclusiv 9 aminoacizi esențiali, 4 vitamine liposolubile și 10 vitamine hidrosolubile, mai multe vitamine, acizi grași, colină și apă (Tabelele 73-1 și 73-2, pp. 590 și 591, în HPIM-18). Necesarul normal de apă este de 1,0-1,5 mL/kcal energie cheltuită la adulți, cu variații în cazul pierderilor excesive. DZR în cazul proteinelor este de 0,6 g/kg greutate corporală ideală, reprezentând 15% din aportul caloric total. Lipidele ar trebui să constituie cel mult 30% din totalul caloriilor, iar grăsimile saturate ar trebui să fie < 10% din calorii. Cel puțin 55% dintre calorii ar trebui să fie derivate din carbohidrați.

MALNUTRIȚIA

Malnutriția apare ca rezultat al unui aport inadecvat sau al asimilării gastrointestinale anormale a caloriilor din dietă, consum excesiv de energie sau metabolism alterat al rezervelor de energie din cauza unui proces intrinsec de boală.

Atât pacienții din ambulator, cât și cei spitalizați se află sub un risc de apariție a malnutriției dacă îndeplinesc unul sau mai multe dintre următoarele criterii:

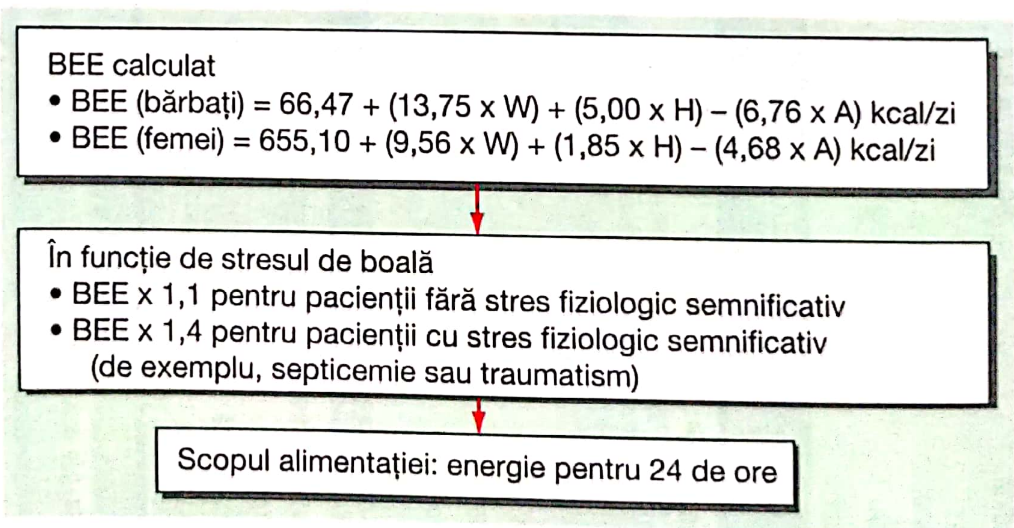


FIGURE 7-1 Consumul bazal de energie (BEE) măsurat în kcal/zi estimat folosind formula Harris și Benedict. A, vârsta în ani; H, înălțimea în centimetri; W, greutatea în kilograme.

- Pierderea neintenționată a > 10% din greutatea corporală obișnuită din ultimele 3 luni.
- Greutatea corporală <90 % din greutatea ideală pentru înălțimea pacientului (Tabelul 7-1).
- Indexul de masă corporală (IMC: greutate/înălțime^2 în kg/m^2) < 18,5.

Există două forme severe de malnutriție: *marasmul*, care se referă la o stare generalizată de înfometare care apare în contextul unui aport energetic scăzut cronic, și *kwashiorkor*, care se referă la malnutriție proteică selectivă din cauza aportului și a catabolismului proteic scăzute ca urmare a unei afecțiuni acute, potențial fatale sau a unor boli cronice inflamatoare. În cazul kwashiorkorului, pentru prevenirea complicațiilor infecțioase și a vindecării deficitare a leziunilor, este indicat suport nutrițional agresiv.

TABELUL 7-1 GREUTATEA IDEALĂ ÎN FUNCȚIE DE ÎNĂLȚIME

Bărbați				Femei			
Înălțime[a]	Greutate[a]	Înălțime	Greutate	Înălțime	Greutate	Înălțime	Greutate
145	51.9	166	64.0	140	44.9	161	56.9
146	52.4	167	64.6	141	45.4	162	57.6
147	52.9	168	65.2	142	45.9	163	58.3
148	53.5	169	65.9	143	46.4	164	58.9
149	54.0	170	66.6	144	47.0	165	59.5
150	54.5	171	67.3	145	47.5	166	60.1
151	55.0	172	68.0	146	48.0	167	60.7
152	55.6	173	68.7	147	48.6	168	61.4
153	56.1	174	69.4	148	49.2	169	62.1
154	56.6	175	70.1	149	49.8		
155	57.2	176	70.8	150	50.4		
156	57.9	177	71.6	151	51.0		
157	58.6	178	72.4	152	51.5		
158	59.3	179	73.3	153	52.0		
159	59.9	180	74.2	154	52.5		
160	60.5	181	75.0	155	53.1		
161	61.1	182	75.8	156	53.7		
162	61.7	183	76.5	157	54.3		
163	62.3	184	77.3	158	54.9		
164	62.9	185	78.1	159	55.5		
165	63.5	186	78.9	160	56.2		

[a] Valorile sunt exprimate în centimetri pentru înălțime și în kilograme pentru greutate. Pentru a obține înălțimea exprimată în inch, se împarte înălțimea în cm cu 2,54. Pentru a obține greutatea în pounds, se înmulțește greutatea în kg cu 2,2.

Sursă: adaptat după G. L. Blackburn și colab.: *Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. J Parenter Enteral Nutr* 1:11, 1997, cu permisiune.

Etiologie

Principalele cauze ale malnutriției sunt: înfometarea, stresul în urma intervențiilor chirurgicale sau a afecțiunilor severe și mecanismele mixte. Înfometarea apare ca rezultat al aportului dietetic scăzut (din cauza sărăciei, a alcoolismului cronic, a anorexiei nervoase, a dietelor la modă, a depresiei severe, a afecțiunilor neurodegenerative, a demenței sau a vegetarianismului strict, a durerilor abdominale determinate de ischemia intestinală sau pancreatită, a anorexiei asociate cu SIDA, a cancerului diseminat, a insuficienței cardiace sau a insuficienței renale) sau al asimilării reduse din cauza dietei (în insuficiența pancreatică, boala intestinului scurt, boala celiacă sau în obstrucție esofagiană, gastrică sau intestinală). Factorii care contribuie la stresul fizic includ: febra, traumatismele acute, intervenții chirurgicale majore, arsuri, septicemie acută, hipertiroidism și inflamații care apar în caz de pancreatită, boală vasculară de colagen și afecțiuni infecțioase cronice cum ar fi tuberculoza sau infecții oportuniste în SIDA. Mecanismele mixte apar în SIDA, cancerul diseminat, boala pulmonară obstructivă cronică, boala hepatică cronică, boala Crohn, colită ulcerativă și insuficiența renală.

Manifestări clinice

- *Generale* – pierderea în greutate, reducerea musculaturii temporale și proximale, reducerea grosimii pliului cutanat.
- *Piele, păr și unghii* – păr ușor de smuls (proteine); păr rar (proteine, biotină, zinc); păr încurcat, echimoze care apar la traumatisme ușoare, peteșii și hemoragii perifoliculare (vitamina C); iritație de tip „vopsea scorojită" la nivelul extremităților inferioare (zinc), hiperpigmentarea pielii în zonele expuse (niacină, triptofan), coilonichie (fier).
- *Ochi* – paloare conjunctivală (anemie); cecitate nocturnă, deshidratare și pete Bitot (vitamina A); oftalmoplegie (tiamină).
- *Cavitatea bucală și mucoase* – glosită și/sau cheiloză (riboflavină, niacină, vitamina B12, piridoxină, acid folic), reducerea simțului gustului (zinc); gingii inflamate și sângerânde (vitamina C).
- *Neurologice* – dezorientare (niacină, fosfor); mers cerebelar, confabulație și amnezie (tiamină); neuropatie terminală (tiamină, piridoxină, vitamina E); pierderea simțului vibrator și al poziției (vitamina B12).
- *Altele* – edem (proteine, tiamină), insuficiență cardiacă (tiamină, fosfor), hepatomegalie (proteine).

Analizele de laborator indică, în cazul malnutriției proteice, valori scăzute pentru albumina serică și capacitatea totală de legare a fierului, și anergie la testarea cutanată. De asemenea, pot fi prezente deficiențe vitaminice specifice.

Pentru mai multe informații, vezi Dwyer J.: Nutritional Requirements and Dietary Assessment, cap. 73, p. 588; Russell R. M. și Suter P. M.: Vitamin and Trace Mineral Deficiency and Excess, cap. 74, p. 594; și Heimberger D. C.: Malnutrition and Nutritional Assessment, cap. 75, p. 605, în HPIM-18.

CAPITOLUL 8

Nutriția enterală și parenterală

Suportul nutriţional ar trebui iniţiat la pacienţii cu malnutriţie sau la aceia care sunt supuşi unui risc de instalare a malnutriţiei (de exemplu, afecţiuni care împiedică hrănirea adecvată sau pacienţi în stări catabolice, cum ar fi septicemie, arsuri sau traume). O abordare pentru utilizarea diferitelor tipuri de suport nutriţional specializat (SNS) este redată în Fig. 8-1.

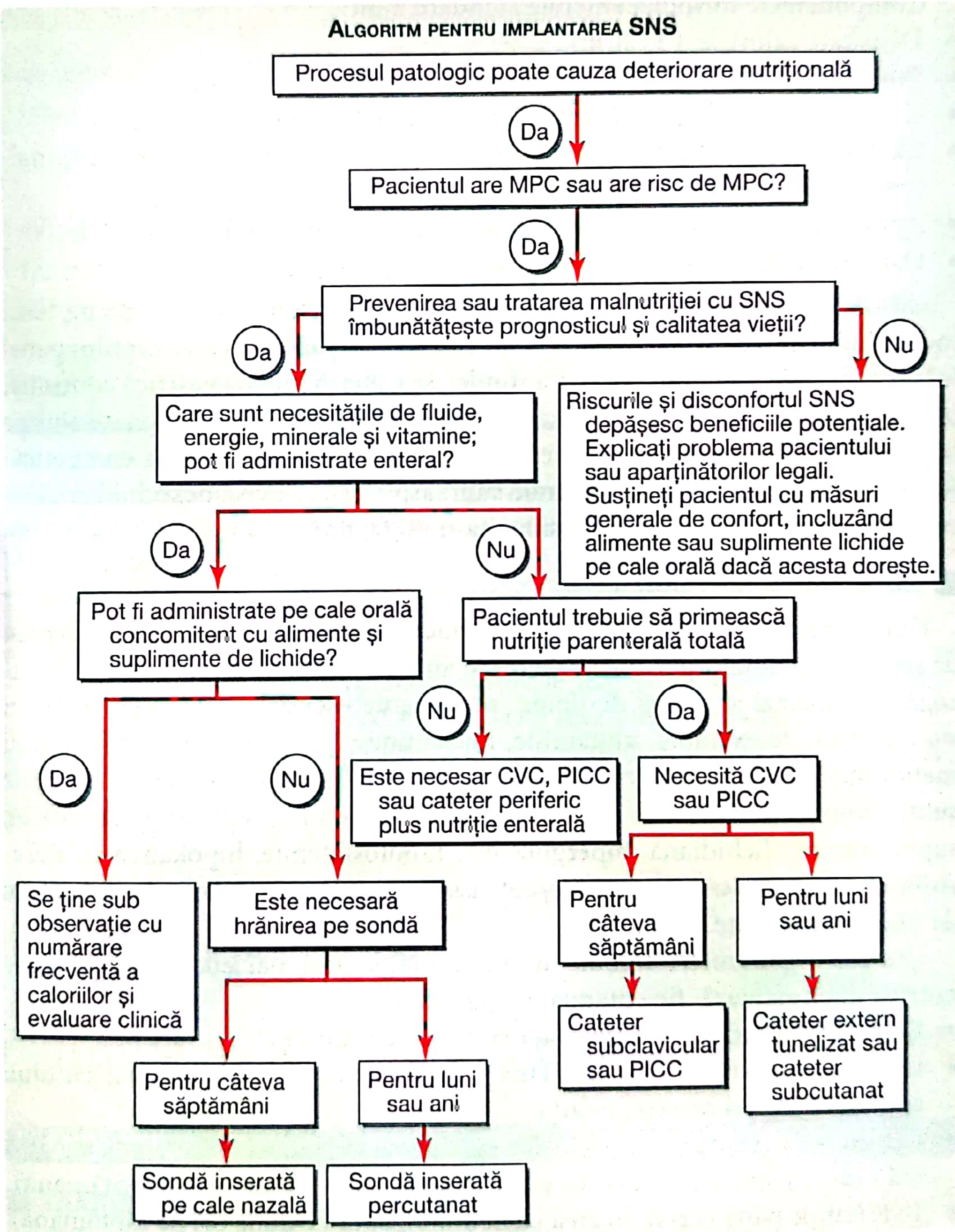


FIGURA 8-1 Decizii de luat pentru implementarea suportului nutrițional specializat (SNS). CVC, cateter venos central; MPC, malnutriție protein-calorică; PICC, cateter central inserat periferic. (Adaptat după capitolul 16e din *Harrison Principles of Internal Medicine*, de Lyn Howard, MD.)

Tratamentul enteral se referă la alimentație via intestin, utilizând suplimente orale sau diverse formule via sondă (nazogastrică, nazoduodenală, gastrostomie, jejunostomie sau gastrojejunostomie combinată). Tratamentul parenteral se referă la introducerea de diverse soluții de nutrimente în fluxul sangvin via un cateter central inserat periferic (PICC), cateter externalizat inserat central, cateter tunelizat inserat central sau subcutanat. Când este posibil, nutriția enterală este ruta preferată deoarece susține funcțiile digestivă, de absorbție și imunologică a tractului GI, și micșorează riscul de dezechilibru lichidian și electrolitic. Nutriția parenterală este recomandată frecvent în pancreatita gravă, enterocolita necrozantă, ileus prelungit și obstrucție intestinală distală.

NUTRIȚIA ENTERALĂ

Componentele formulei enterale standard sunt:

- Densitate calorică: 1 kcal/mL.
- Proteine: aproximativ 14% calorii; cazeină, soia, lactalbumină.
- Grăsimi: aproximativ 30% calorii; porumb, soia, ulei de șofrănel.
- Carbohidrați: aproximativ 60% calorii; amidon de porumb hidrolizat, maltodextrină, sucroză.
- Aportul zilnic recomandat de vitamine și minerale în ≥ 1 500 kcal/zi.
- Osmolalitate: aproximativ 300.

Cu toate acestea, poate fi necesară modificarea formulei enterale pe baza indicațiilor clinice variate și/sau a bolilor asociate. După ridicarea capului patului și confirmarea plasării corecte a sondei, se inițiază infuzia gastrică continuă, utilizând o concentrație de 50% cu o viteză de 25-50 mL/oră. Se poate ajunge la concentrație complet, dacă este tolerat, pentru a ajunge la ținta energetică. Riscurile majore ale hrănirii enterale sunt: aspirația, diareea, dezechilibre electrolitice, rezistența la warfarină, sinuzita și esofagita.

NUTRIȚIA PARENTERALĂ

Componentele nutriției parenterale includ: fluide adecvate (30 mL/kgcorp/24 de ore pentru adulți, plus orice pierdere anormală); energie obținută din glucoză, aminoacizi și soluții de lipide; nutrimente esențiale pentru pacienții în stare critică, de exemplu, glutamine, nucleotide și produși ai metabolismului metioninei; și electroliți, vitamine și minerale. Riscurile terapiei parenterale sunt: complicații mecanice în urma inserției cateterului, septicemia de cateter, supraîncărcare lichidiană, hiperglicemie, hipofosfatemie, hipokaliemie, dezechilibru acido-bazic și electrolytic, colstază, boli osoase metabolice și deficiențe de micronutrimente.

Următorii parametri trebuie monitorizați la toți pacienții care primesc nutriție suplimentară, fie enterală, fie parentarală.

- Echilibrul lichidian (greutate, aport versus eliminare).
- Glucoză, electroliți, uree sangvină (zilnic până la stabilizarea pacientului, apoi de două ori pe săptămână).
- Creatinină serică, albumină, fosfor, calciu, magneziu, Hb/Ht, hemoleucogramă (zilnic până la stabilizarea pacientului, apoi de două ori pe săptămână).
- INR (zilnic până la stabilizarea pacientului, apoi de două ori pe săptămână).
- Testarea micronutrimentelor dacă este necesar.

DEFICIENȚA DE MICRONUTRIMENTE SPECIFICE

Tratamentul adecvat pentru deficiența de micronutrimente este listat în Tabelul 8-1.

TABELUL 8-1 TRATAMENTUL DEFICIENȚELOR FRECVENTE DE VITAMINE ȘI MINERALE

Nutriment	Tratament
Vitamina A[a, b, c]	60 mg p.o., se repetă în zilele 1 și 14 dacă există leziuni oculare 30 mg pentru sugari cu vârsta 6-11 luni 15 mg p.o. x o lună în caz de malabsorbție
Vitamina C	200 mg p.o. zilnic
Vitamina D[a, d]	Se încurajează expunerea la soare dacă este posibil 50 000 de unități p.o., săptămânal, 4-8 săptămâni, apoi 400-800 de unități p.o., zilnic În malabsorbția cronică, pot fi necesare doze substanțial mai mari
Vitamina E[a]	800-1 200 mg p.o., zilnic
Vitamina K[a]	10 mg i.v. x 1 1-2 mg p.o., zilnic sau 1-2 mg i.v. săptămânal în malabsorbția cronică
Tiamina[b]	100 mg i.v., zilnic x 7 zile, apoi 10 mg p.o., zilnic
Niacină	100-200 mg x 3/zi, 5 zile
Piridoxină	50 mg p.o., zilnic, 100-200 mg p.o., zilnic dacă deficiența este legată de medicamente
Zinc[b, c]	60 mg p.o. x 2/zi

[a] Asociată cu malabsorbția de grăsimi.
[b] Asociată cu alcoolismul cronic; întotdeauna se administrează tiamină înainte de carbohidrați la alcoolici pentru a evita precipitarea unei deficiențe acute de tiamină.
[c] Asociată cu malnutriția protein-calorică.
[d] Tratamentul trebuie monitorizat prin măsurarea nivelului calciului seric.

Pentru mai multe informații, vezi Russell R. M. și Suter P. M.: Vitamin and Trace Mineral Deficiency and Excess, cap. 74, p. 594; și Bistrian B. R. și Driscoll D. F.: Enteral and Parenteral Nutrition Therapy, cap. 76, p. 612, în HPIM-18.

CAPITOLUL 9
Transfuziile și terapia prin fereză

TRANSFUZIILE

TRANSFUZIA DE SÂNGE INTEGRAL

Indicat când pierderea acută de sânge este suficient de mare pentru a produce hipovolemie, sângele integral îmbunătățește atât capacitatea de transport a oxigenului, cât și creșterea volumică. În hemoragia acută, hematocritul nu reflectă foarte exact gradul pierderii de sânge timp de 48 de ore, până când se produce înlocuirea de fluid.

TRANSFUZIA DE ERITROCITE

Este indicată în anemia simptomatică neresponsivă la tratamentul specific sau care necesită corecție rapidă. Transfuzia de masă eritrocitară este indicată pentru pacienții simptomatici cu boală cardiovasculară sau pulmonară, când Hb este cuprinsă între 70 și 90 g/L (7-9 g/dL). De obicei, transfuzia este necesară când Hb este < 70 g/L (7g/dL).O unitate de masă eritrocitară crește nivelul Hb cu 10 g/L (1 g/dL). În cazul unei hemoragii acute, masă eritrocitară, plasmă proaspătă congelată (FFP – fresh-frozen plasma) și trombocite într-un raport aproximativ de 3:1:10 unități reprezintă un tratament adecvat de înlocuire a sângelui integral. Îndepărtarea leucocitelor reduce riscul de alloimunizare și de transmitere a citomegalovirusului. Spălarea plasmei donatorului scade riscul de reacții alergice. Iradierea previne boala grefă-contra-gazdă la primitorii imunocompromiși prin omorârea limfocitelor alloreactive ale donatorului. Se evită donatorii înrudiți.

Alte indicații

(1) *Terapia prin hipertransfuzie* pentru a bloca producția de celule defecte (de exemplu, talasemia, siclemia); (2) *exsangvinotransfuzia* (boala hemolitică a nou-născutului, criza siclemică); (3) *primitorii unui transplant* (scăderea rejecției în cazul transplantului de rinichi provenit de la un cadavru).

Complicații (vezi Tabelul 9-1)

(1) *Reacție transfuzională* – imediată sau întârziată, apare în 1-4 dintre transfuzii; în special pacienții cu deficiență de IgA au un risc crescut pentru reacția severă; (2) *infecții* - bacteriene (rare); hepatita C într-un caz la 1 800 000 de transfuzii, transmiterea HIV, într-un caz la 2 300 000 de transfuzii; (3) *supraîncarcare circulatorie*; (4) *supraîncărcare cu fier* – fiecare unitate conține 200-250 mg de fier; hemocromatoza poate apărea după 100 U de eritrocite (mai puține la copii), în absența unei hemoragii; se recomandă terapia de chelare a fierului cu deferoxamină; (5) *boala grefă-contra-gazdă*; (6) *alloimunizarea*.

TRANSFUZIA AUTOLOGĂ

Se utilizează sângele depozitat al pacientului pentru a evita pericolele sângelui de la un donator; de asemenea, se folosește în cazul pacienților cu anticorpi antieritrocitari numeroși. Viteza transfuziei autologe poate fi accelerată utilizând eritropoietină (50-150 U/kgcorp, s.c., de trei ori pe săptămână), în cazul în care depozitele de fier sunt normale.

TRANSFUZIA SUBSTITUTIVĂ DE ERITROCITE

Scopul principal al transfuziei substitutive de eritrocite este de a îndepărta celulele siclemice și de a le înlocui cu eritrocite normale pentru a întrerupe ciclul vicios al siclizării, staza, vasoocluzia și hypoxia care determină criza siclemică. Ținta uzuală este 70% hemoglobină A.

TRANSFUZIA DE TROMBOCITE

Transfuziile profilactice sunt rezervate de obicei în cazurile cu număr de trombocite < 10 000/μL (< 20 000/μL în leucemia acută). O unitate crește numărul trombocitelor cu aproximativ 10 000/μL dacă nu sunt prezenți anticorpi antitrombocitari ca rezultat al unei transfuzii anterioare. Eficacitatea se evaluează prin numărul de trombocite la o oră și la 24 de ore postransfuzie. Pot fi necesare trombocite de la un singur donator HLA-marcate la pacienții cu autoanticorpi antitrombocitari.

TABELUL 9-1 RISCUL DE COMPLICAȚII AL TRANSFUZIILOR

	Frecvență, episoade: unitate
Reacții	
Febrilă (FNHTR)	1-4:100
Alergică	1-4:100
Hemolitică întârziată	1:1 000
TRALI	1:5 000
Hemolitică acută	1:12 000
Hemolitică fatală	1:100 000
Anafilactică	1:150 000
Infecții[a]	
Hepatita B	1:220 000
Hepatita C	1:1 800 000
HIV-1, HIV-2	1:2 300 000
HTLV-1, HTLV-2	1:2 993 000
Malarie	1:4 000 000
Alte complicații	
Allosensibilizarea eritrocitelor	1:100
Allosensibilizare HLA	1:10
Boala grefă-contra-gazdă	Rare

[a] Agenții infecțioși rareori asociați cu transfuziile, teoretic posibil asociați sau cu risc necunoscut includ: virusul West Nile, virusul hepatitei A, parvovirusul B-19, *Babesia microti* (babesioza), *Borellia burgdorferi* (boala Lyme), *Anaplasma phagocitophilum* (ehrlichioza granulocitară umană), *Trepanosoma cruzi* (boala Chagas), *Treponema pallidum* și herpes virusul uman tip 8.
Abrevieri: FNHTR, reacție transfuzională nonhemolitică febrilă; HTLV, virusul limfotropic uman T; TRALI, leziune pulmonară acută legată de transfuzii.

TRANSFUZIA DE COMPONENTE PLASMATICE

Plasma proaspătă congelată (FFP) este o sursă de factori de coagulare, fibrinogen, antitrombină, proteină C și proteină S. Este utilizată pentru corectarea deficienței de factori de coagulare, reversarea rapidă a efectelor warfarinei și tratarea purpurei trombotice trombocitopenice (PTT). Crioprecipitatul este o sursă de fibrinogen, factor VIII și factor von Willebrand; se poate folosi când factorul VIII recombinant sau concentratele de factor VIII nu sunt disponibile.

HEMAFEREZA TERAPEUTICĂ

Hemafereza reprezintă îndepărtarea constituenților celulari sau plasmatici din sânge; procedura specifică se referă la fracțiunea de sânge îndepărtată.

LEUCOFEREZA

Leucofereza reprezintă îndepărtarea leucocitelor și este folosită cel mai frecvent în leucemia acută, în special leucemia mieloidă acută (LMA) complicată cu creșterea marcată (> 100 000/μL) a numărului blaștilor periferici, pentru scăderea riscului de leucostază (fenomene vasoocluzive mediate de blaști care determină infarctizare sau hemoragie la nivelul sistemului nervos central sau al plămânilor). Leucofereza înlocuiește aspirația de măduvă hematogenă pentru a obține celule stem hematopoietice. După tratamentul cu un agent chimioterapeutic sau cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage, celulele stem hematopoietice sunt mobilizate din măduva hematogenă în sângele periferic; aceste celule sunt îndepărtate și apoi utilizate pentru reconstituirea hematopoietică după terapia mieloablativă cu doze mari. A treia utilizare a leucoferezei este de a recolta limfocite pentru a le utiliza ca imunoterapie adoptivă.

TROMBOCITOFEREZA

Trombocitofereza este utilizată la pacienții cu trombocitoză asociată cu afecțiuni mieloproliferative cu sângerare și/sau complicații trombotice. Inițial sunt utilizate alte tratamente. Trombocitofereza crește, de asemenea, producția de trombocite pentru donatorii de sânge.

PLASMAFEREZA

Indicații

(1) *Stări de hipervîscozitate* – de exemplu, macroglobulinemia Waldentröm; (2) *PTT*; (3) *afecțiuni cu complexe imune și autoanticorpi* – de exemplu, sindromul Goodpasture, glomerulonefrita rapid progresivă, miastenia gravis; posibile: sindromul Guillain Barré, lupusul eritematos diseminat, purpura trombocitopenică idiopatică; (4) *boala aglutinării la rece, crioglobulinemia*. În transfuzia substitutivă de plasmă, sunt îndepărtate proteinele anormale, administrându-se plasmă normală sau componente plasmatice; este utilizată în PTT pentru a elimina anticorpii anti-ADAMTS13 și pentru a se obține un nivel normal al ADAMTS13.

Pentru mai multe informații, vezi Dzieczkowski J. S., Anderson K. C.: Transfusion Biology and Therap, cap. 113, p. 951, în HPIM-18.

CAPITOLUL 10
Îngrijirea paliativă și a pacientului în stadiu terminal

În anul 2008 s-au înregistrat în SUA 2 473 000 de decese; ratele de mortalitate sunt în scădere. Bolile cardiace și cancerul sunt cele două cauze principale de deces și împreună sunt responsabile pentru mai mult de jumătate dintre decese. Aproximativ 70% dintre decese se produc la pacienți care au o afecțiune cunoscută că va duce la moartea acestora; din acest motiv, planificarea pentru îngrijirea terminală este relevantă și importantă. Un procent tot mai mare de decese apar în azile pentru bătrâni sau la domiciliu și nu în spitale.

Îngrijirea optimă depinde de o evaluare cuprinzătoare a nevoilor pacientului în toate cele patru domenii afectate de boală: fizic, psihologic, social și spiritual. Sunt disponibile multe unelte de evaluare pentru a facilita acest proces.

Comunicarea eficientă și evaluarea continuă a țelurilor de management sunt componentele-cheie atunci când vine vorba de îngrijirea pacientului în stadiu terminal. Medicii trebuie să fie clari în ceea ce privește finalul bolii(lor) și să ofere un orar anticipat cu scopuri și repere. Atunci când scopurile îngrijirii au trecut de la vindecare la paliativitate, tranziția trebuie clar explicată și justificată. În stabilirea scorurilor sunt implicați șapte pași:

1. Asigurați-vă că informațiile medicale sunt pe cât de complete posibil și înțelese de către cei implicați.
2. Explorați scopurile pacientului, asigurându-vă că acestea sunt realizabile.
3. Explicați opțiunile disponibile.
4. Arătați empatie astfel încât pacientul și familia să se adapteze schimbării așteptărilor.
5. Stabiliți un plan cu țeluri realiste.
6. Urmați acest plan.
7. Revedeți și revizuiți acest plan în mod periodic pe măsură ce situația pacientului se modifică.

DIRECTIVE ÎN AVANS

Aproximativ 70% dintre pacienți nu au abilitatea de a lua decizii în ultimele zile de viață. Directivele în avans definesc din timp nivelul de intervenție pe care pacientul este dispus să îl accepte. Se pot folosi două tipuri de documente legale: directiva avansată, în care sunt trecute instrucțiuni specifice de la pacient despre ce își dorește acesta, și delegarea pentru drept de decizie, prin care este numită o persoană care să aibă autoritatea de a lua decizii în ceea ce privește sănătatea unui pacient. În SUA, formularele sunt disponibile în mod gratuit din partea National Hospice and Palliative Care Organization (www.nhpco.org). Medicii ar trebui la rândul lor să completeze aceste formulare pentru ei înșiși.

SIMPTOMELE FIZICE ȘI MANAGEMENTUL LOR

Cele mai frecvente simptome fizice și psihologice întâlnite la pacienții în stadiu terminal sunt prezentate în Tabelul 10-1. Studiile realizate pe pacienți care sufereau de un stadiu avansat de cancer au arătat că pacienții prezintă, în medie, 11,5 simptome.

Durerea

Durerea este înregistrată la 36-90% dintre pacienții aflați în stadiu terminal. Diferitele tipuri de durere și cum trebuie să fie abordate acestea sunt discutate în Cap. 6.

Constipația

Constipația este înregistrată la până la 87% dintre pacienții în stadiu terminal. Medicamentele care contribuie în general la instalarea constipației includ opioidele folosite pentru tratarea durerii și a dispneei, și antidepresivele triciclice cu efectele lor anticolinergice. Inactivitatea, dieta deficitară și hipercalcemia pot contribui, de asemenea, la apariția constipației. În unele cazuri, obstrucția tractului intestinal poate avea și ea un rol în această problemă.

Intervenții Îmbunătățirea activității fizice (dacă este posibil), hidratarea adecvată; efectele opioidelor pot fi antagonizate prin folosirea inhibitorului receptorului μ-opioid metilnaltrexon (8-12 mg s.c., zilnic); trebuie excluse obstrucțiile corectabile chirurgical; se administrează emoliente și laxative (Tabelul 10-2).

TABELUL 10-1 SIMPTOME FIZICE ȘI PSIHICE FRECVENTE PREZENTE LA PACIENȚII ÎN STADIU TERMINAL

Simptome fizice	Simptome psihice
Durere	Anxietate
Oboseală și slăbiciune	Depresie
Dispnee	Lipsă de speranță
Insomnie	Sentimentul de „viață fără sens"
Gură uscată	Iritabilitate
Anorexie	Tulburări de concentrare
Greață și vărsături	Stare de confuzie
Constipație	Delir
Tuse	Absența libidoului
Edeme la nivelul brațelor și al picioarelor	
Prurit	
Diaree	
Disfagie	
Amețeli	
Incontinență urinară și de fecale	
Parestezii la nivelul mâinilor și al picioarelor	

Greața

Până la 70% dintre pacienţii care suferă de cancer în stadiu avansat prezintă greață. Greața s-ar putea să fie rezultatual uremiei, al insuficienței hepatice, al hipercalcemiei, al obstrucțiilor intestinale, al constipației severe, al infecţiilor, al bolii de reflux gastroesofagian, al bolii vestibulare, al metastazelor cerebrale, al medicației (chimioterapia pentru cancer, antibiotice, medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene, opioide, inhibitori ai pompei de protoni) și al terapiei cu radiații.

Intervenții Tratamentul ar trebui să fie adaptat cauzei. Medicamentele care creează probleme ar trebui oprite. Afecțiunile subiacente trebuie tratate, dacă este posibil. Dacă se suspectează reducerea motilității intestinale, folosirea metoclopramidului poate fi de ajutor. Greața cauzată de agenții folosiți în chimioterapia cancerului poate fi prevenită prin folosirea glucocorticoizilor și a inhibitorilor de receptor pentru serotonină cum sunt ondansetron sau dolasetron. Aprepitantul este folositor în controlarea episoadelor de greață cauzate de agenți puternic emetogenici cum este cisplatina. Greața vestibulară ar putea răspunde la antihistaminice (meclizine) sau anticolinergice (scopolamină). Greața anticipatorie ar putea fi prevenită cu o benzodiazepină cum este lorazepamul. Atunci când greața nu are o singură cauză aparentă, câteodată este de folos administrarea de haloperidol.

Dispneea

Până la 75% dintre pacienți au suferit de dispnee. Dispneea exercită cel mai pronunțat efect advers asupra pacienților, câteodată chiar mai problematic decât

TABELUL 10-2 MEDICAMENTE PENTRU TRATAREA CONSTIPAȚIEI

Intervenție	Doză	Observații
Laxative stimulente		Acești agenți stimulează direct peristaltismul și pot reduce absorbția colonică de apă.
Suc de prune	120-240 mL/zi	
Senna (Senokot)	2-8 tablete p.o. x 2/zi	
Bisacodyl	5-15 mg/zi p.o., p.r.	Acționează în 6-12 ore.
Laxative osmotice		Acești agenți nu sunt absorbiți; ei atrag și rețin apa în tractul gastrointestinal.
Lactuloză	15-30 mL p.o. la 4-8 ore	Lactuloza poate cauza flatulență și meteorism.
Hidroxid de magneziu (lapte de magneziu)	15-30 mL/zi p.o.	Lactuloza acționează în 24 de ore, produșii de magneziu în 6 ore.
Citrat de magneziu	125-250 mL/zi p.o.	
Emoliente		Acești agenți acționează prin creșterea secreției de apă și ca detergenți, sporind penetrarea apei în scaun.
Docusat de sodiu (Colace)	300-600 mg/zi p.o.	
Docusat de calciu	300-600 mg/zi p.o.	Acționează în 1-3 zile.
Supozitoare și clisme		
Bisacodyl	10-15 p.r. zilnic	
Clismă cu fosfat de sodiu	p.r. zilnic	Doză fixă, 133 mL, Fleet.

durerea. Aceasta s-ar putea să fie provocată de o boală pulmonară parenchimatoasă, infecții, efuziuni, embolie pulmonară, edem pulmonar, astm bronșic sau căi respiratorii comprimate. Cu toate că multe dintre cauze pot fi tratate, de obicei, cauza subiacentă este ireversibilă.

Intervenții Cauzele subiacente ar trebui inversate, unde este posibil, atâta timp cât o intervenție nu este cumva mai neplăcută (de exemplu, toracocenteză repetată) decât dispneea în sine. De cele mai multe ori, tratamentul este simptomatic (Tabelul 10-3).

Oboseala

Oboseala este un simptom aproape universal la pacienții în stadiu terminal. Este deseori o consecință directă a procesului bolii (și a citokinelor produse ca răspuns la acest proces) și ar putea fi complicată de inaniție, deshidratare, anemie, infecții, hipotiroidism și efectele medicamentelor. Depresia poate contribui, de asemenea, la oboseală. Evaluarea funcțională include scorul Karnofsky (statusul performanței) sau Sistemul Grupului Oncologic Estic Cooperativ bazat pe timpul petrecut zilnic în pat de pacient: 0, activitate normală; 1, simptomatic

TABELUL 10-3 MEDICAMENTE ADMINISTRATE ÎN DISPNEE

Intervenție	Doză	Observații
Opioide slabe		Pentru pacienții cu dispnee ușoară
Codeină (sau codeină cu 325 mg de acetaminofen)	30 mg p.o. la 4 ore	Pentru pacienții care nu au luat anterior opioide
Hidrocodonă	5 mg p.o. la 4 ore	
Opioide puternice		Pentru pacienții care nu au luat anterior opioide cu dispnee moderată până la severă
Morfină	5-10 mg p.o. la 4 ore 30-50% din doza de opioid de bază la 4 ore	Pentru pacienții care iau deja opioide pentru durere sau alte simptome
Oxicodonă	5-10 mg p.o. la 4 ore	
Hidromorfon	1-2 mg p.o. la 4 ore	
Anxiolitice		Se administrează o doză la fiecare oră până când pacientul se relaxează, apoi se administrează o doză pentru menținere
Lorazepam	0,5-2 mg p.o./s.l./i.v. zilnic, apoi la 4-6 ore	
Clonazepam	0,25-2 mg p.o. la 12 ore	
Midazolam	0,5 mg i.v. la 15 minute	

fără a fi imobilizat la pat; 2, în pat pentru mai puțin de 50% din zi; 3, în pat pentru mai mult de 50% din zi; 4, imobilizat la pat.

Intervenții Exercițiile ușoare și fizioterapia ar putea să reducă atrofia musculară, depresia și să îmbunătățească starea de spirit; se oprește administrarea de medicamente care să agraveze oboseala, dacă este posibil; glucocorticoizii s-ar putea să sporească energia și să îmbunătățească starea de spirit; dextroamfetamina (5-10 mg/zi) sau metilfenidatul (2,5-5 mg/zi) administrate dimineața sporesc energia, dar trebuie să fie evitate noaptea pentru că pot provoca insomnii; modafinilul și L-carnitina au arătat semne promițătoare.

Depresia

Până la 75% dintre pacienții în stadiu terminal prezintă depresie. Medicul neexperimentat s-ar putea să simtă că depresia este un răspuns potrivit pentru boala teminală; cu toate acestea, la o parte substanțială dintre pacienți, depresia este mai intensă și mai dizabilitantă. Pacienții cu episoade anterioare de depresie se află sub un risc mai ridicat. Mai multe afecțiuni tratabile pot provoca simptome asemănătoare cu cele ale depresiei printre care hipotiroidismul, sindromul Cushing, tulburările electrolitice (de exemplu, hipercalcemie); la fel unele medicamente cum ar fi inhibitorii de dopamină, interferonul, tamoxifenul, interleuchina 2, vincristina și glucocorticoizii.

Intervenții Dextroamfetamina sau metilfenidatul (vezi mai sus); inhibitori de recaptare a serotoninei cum sunt fluoxetin, paroxetin și citalopram; modafinil 100mg/zi; pemolin 18,75 mg dimineața și la prânz.

Delirul

Delirul este o afecțiune cerebrală globală asociată cu alterarea percepției și a stării de conștiență; este precedată frecvent de anxietate. Spre deosebire de demență, delirul are un debut acut, este caracterizat prin fluctuații ale stării de conștiență și lipsă de atenție, și poate fi reversibil. În general, se manifestă în orele de dinainte de moarte. Poate fi cauzat de encefalopatia metabolică în insuficiența renală sau hepatică, hipoxemie, infecții, hipercalcemie, sindrom paraneoplazic, deshidratare, constipație, retenție urinară și metastazarea cerebrală a cancerului. Este, de asemenea, frecvent întâlnit ca efect secundar al medicamentelor; agenții cauzatori includ acele medicamente folosite la pacienții aflați în stadiu terminal cum ar fi opioide, glucocorticoizi, anticolinergice, antihistaminice, antiemetice și benzodiazepine. Recunoașterea timpurie este cheia pentru că pacientul ar trebui să fie încurajat să folosească perioadele de luciditate pentru comunicarea finală cu cei dragi. Un semn timpuriu ar putea fi episoadele de inversare a stării mintale între zi și noapte, cu modificări ale acesteia.

Intervenții Se oprește administrarea tuturor medicamentelor care nu sunt absolut necesare și care ar putea avea acest efect; oferiți un calendar, un ceas, un ziar sau alte lucruri care să ajute orientarea pacientului; corectați cu blândețe orice greșeli apărute ca urmare a halucinațiilor sau alterării stării mintale; intervențiile farmacologice sunt prezentate în tabelul 10-4.

ÎNGRIJIREA ÎN ULTIMELE ORE

Cursul clinic al unui pacient aflat pe moarte poate fi prevăzut în mare parte. Figura 10-1 prezintă schimbările frecvente sau mai puțin frecvente din ultimele

TABELUL 10-4 MEDICAMENTE PENTRU TRATAMENTUL DELIRULUI

Intervenții	Doze
Neuroleptice	
Haloperidol	0,5-5 mg la 2-12 ore, p.o./i.v./s.c./i.m.
Tioridazină	10-75 mg la 4-8 ore, p.o.
Clorpromazină	12,5-50 mg la 4-12 ore, p.o./i.v./ i.m.
Neuroleptice atipice	
Olanzapină	2,5-5 mg zilnic sau la 12 ore, p.o.
Risperidonă	1,3 mg la 12 ore, p.o.
Anxiolitice	
Lorazepam	0,5-2 mg la 1-4 ore, p.o./i.v./ i.m.
Midazolam	1,5 mg/oră în perfuzie continuă, i.v./s.c.
Anestezice	
Propofol	0,3-2 mg/oră în perfuzie continuă, i.v.

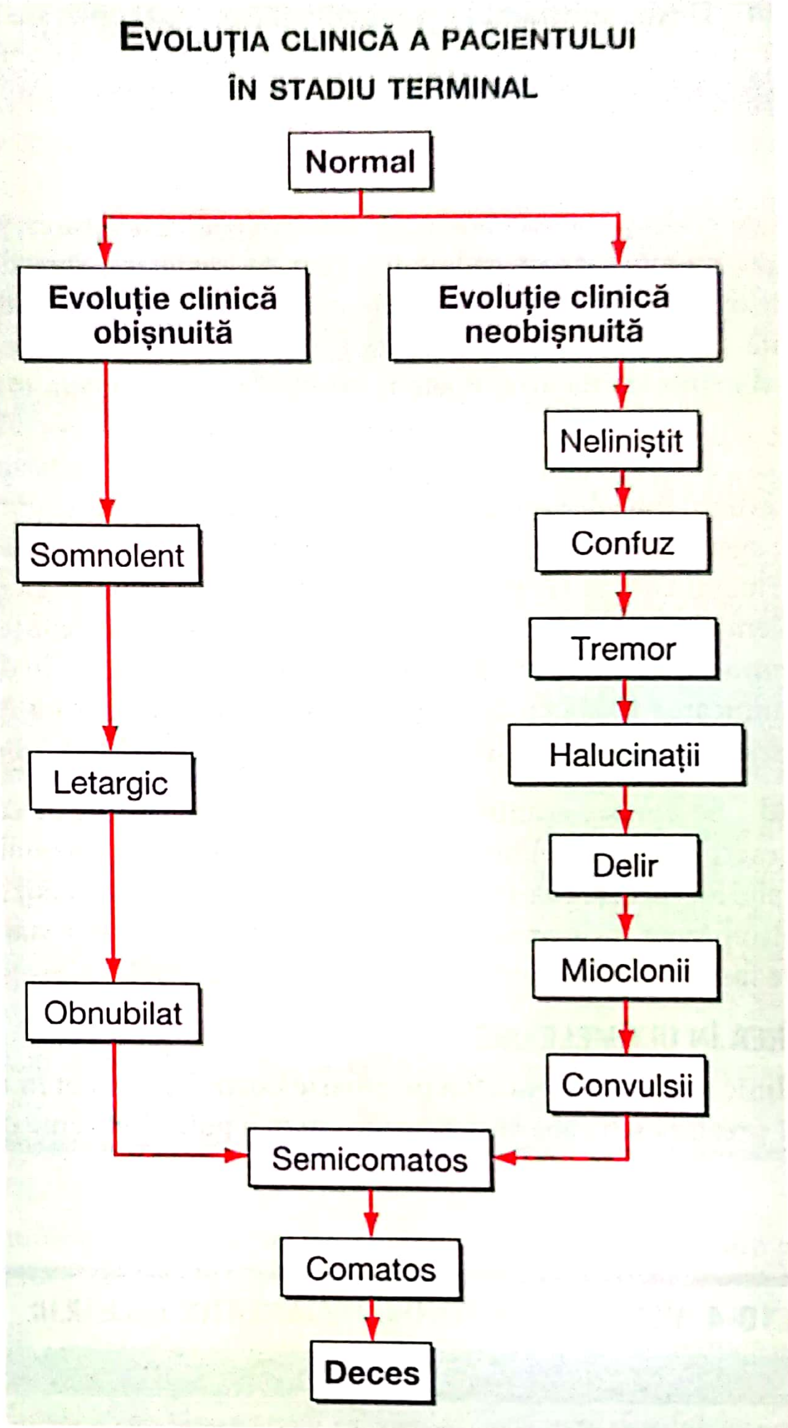


FIGURA 10-1 Evoluție clinică obișnuită și neobișnuită în ultimele zile de viață ale pacientului în stadiu terminal. (Adaptat după F. D. Ferris și colab.: *Module 4: Palliative care, in Comprehensive Guide for the Care of Persons with HIV Disease*. Toronto: Mt. Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995, *www.cpsonline.info/content/resources/hivmodule/module4complete.pdf*.)

zile de viață. Informarea familiei că pot apărea aceste schimbări este utilă pentru minimizarea stresului pe care acestea le provoacă. Medicul trebuie să fie în special sensibil la sentimentele de vinovăție și lipsă de putere pe care le resimt membrii familiei. Ei ar trebui reasigurați că boala își urmează cursul și că îngrijirea pacientului și starea acestuia nu este vina lor în niciun fel. Pacientul încetează să mănânce pentru că este pe moarte; el nu moare pentru că încetează să mănânce. Familiile și cei care au grijă de pacienți trebuie să fie încurajați să comunice direct cu aceștia, indiferent dacă pacientul este conștient sau nu. Ținerea pacientul de mână poate fi o sursă de confort atât pentru acesta, cât și

TABELUL 10-5 MANAGEMENTUL MODIFICĂRILOR APĂRUTE ÎN STAREA PACIENTULUI ÎN ULTIMELE SALE ZILE ȘI ORE DE VIAȚĂ

Modificări ale stării pacientului	Complicații potențiale	Reacții posibile și îngrijorări ale familiei	Sfaturi și intervenții
Oboseală profundă	Imobilizare la pat cu dezvoltarea ulcerelor de presiune, care sunt predispuse la infecție, miros neplăcut și durere, și a artralgiilor	Pacientul este inert și renunță la lupta cu viața.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că această stare de oboseală terminală nu va răspunde la intervenții și că nu ar trebui să se opună. Folosiți o saltea gonflabilă dacă e necesar.
Anorexie	Niciuna	Pacientul renunță la lupta cu viața; va suferi de foame și va muri de foame.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că acesta nu mănâncă deoarece este pe moarte; nealimentarea la sfârșitul vieții nu determină suferință sau deces. A-l forța să mănânce (pe orice cale: orală, parenterală sau enterală) nu ameliorează simptomele și nu prelungește viața.
Deshidratare	Uscarea mucoaselor (vezi mai jos)	Pacientul suferă de sete și moare prin deshidratare.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că deshidratarea la sfârșitul vieții nu cauzează suferință deoarece pacientul devine inconștient înainte ca orice simptom să-l afecteze. Hidratarea pe cale i.v. poate agrava dispneea prin edem pulmonar și edem periferic, și prelungește procesul de agonie.
Disfagie	Incapacitatea de a înghiți medicamentele necesare pentru îngrijirea paliativă		Nu-l forțați să înghită. Opriți orice medicație nefolositoare, inclusiv antibioticele, diureticele, antidepresivele și laxativele. Dacă nu poate înghiți pastilele, administrați medicamentele esențiale (analgezice, antiemetice, anxiolitice și psihotrope) sub formă de soluții pe cale orală, sublinguală sau rectală.

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 10-5 MANAGEMENTUL MODIFICĂRILOR APĂRUTE ÎN STAREA PACIENTULUI ÎN ULTIMELE SALE ZILE ȘI ORE DE VIAȚĂ (CONTINUARE)

Modificări ale stării pacientului	Complicații potențiale	Reacții posibile și îngrijorări ale familiei	Sfaturi și intervenții
„Strigăt de moarte" – respirație zgomotoasă		Pacientul se sufocă.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că acest simptom este cauzat de secrețiile din orofaringe și că pacientul nu se va sufoca.
			Reduceți secrețiile cu scopolamină (0,2-0,4 mg s.c. sau 1-3 plasturi x 3/zi)
			Schimbați poziția pacientului pentru a favoriza drenajul secrețiilor.
			Nu aspirați, deoarece această manevră poate cauza disconfort pacientului și familiei, și, de obicei, nu este eficientă
Apnee, respirații Cheyne-Stokes, dispnee		Pacientul se sufocă.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că pacienții inconștienți nu vor suferi sufocare sau sete de aer.
			Episoadele de apnee sunt frecvente în această fază terminală.
			Pentru dispnee, se pot administra opioide sau anxiolitice.
			Oxigenul nu pare să amelioreze dispneea și poate prelungi procesul de agonie.
Incontinență de urină sau materii fecale	Leziuni cutanate deschise înainte de deces	Pacientul este murdar, urât mirositor și respingător fizic.	Reamintiți familiei și îngrijitorilor pacientului să folosească precauțiile universale de igienă.
	Transmitere potențială de agenți infecțioși la îngrijitori		Schimbați frecvent hainele și așternuturile.
			Folosiți pamperși, catetere urinare sau sondă rectală dacă pacientul prezintă diaree sau debit urinar crescut.

TABELUL 10-5 MANAGEMENTUL MODIFICĂRILOR APĂRUTE ÎN STAREA PACIENTULUI ÎN ULTIMELE SALE ZILE ȘI ORE DE VIAȚĂ (CONTINUARE)

Modificări ale stării pacientului	Complicații potențiale	Reacții posibile și îngrijorări ale familiei	Sfaturi și intervenții
Agitație sau delir	Inversarea ritmului zi-noapte	Pacientul are dureri mari și va avea o moarte groaznică.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că agitația și delirul nu înseamnă că pacientul are dureri.
	Autorănire sau rănirea îngrijitorilor		În funcție de prognostic și de scopurile tratamentului, luați în considerare evaluarea pentru cauzele delirului și modificarea medicației.
			Administrați haloperidol, clorpromazină, diazepam sau midazolam.
Uscarea membranelor	Buzele crăpate, ulcerațiile orale și candidoza pot cauza dureri.	Pacientul poate mirosi urât și este respingător fizic.	Utilizați apă de gură cu bicarbonat sau preparate de salivă la 15-30 de minute.
	Miros urât		Pentru candidoză, folosiți nistatin topic.
			Aplicați pe buze și pe mucoasa nazală vaselină la 60-90 de minute.
			Folosiți lubrifiante oftalmice la 4 ore sau lacrimi artificiale la 30 de minute.

pentru membrii familiei. Tabelul 10-5 oferă lista unor modificări în starea pacientului în ultimile ore și sfaturi despre cum să se abordeze aceste schimbări.

Resurse adiționale pentru îngrijirea pacienților aflați în stadiu terminal pot fi găsite pe următoarele site-uri: *www.epec.net*, *www.eperc.mcw.edu*, *www.capc.org*, și *www.nhpco.org*

Pentru mai multe informații, vezi Emanuel E. J.: Palliative and End-of-life Care, cap. 9, p. 67, în HPIM-18.

CAPITOLUL 11

Colapsul cardiovascular și moartea subită

Moartea subită și colapsul cardiovascular sunt de cele mai multe ori rezultatul fibrilației ventriculare la pacienții cu boală arterială coronariană aterosclerotică. Alte etiologii frecvente sunt prezentate în Tabelul 11-1. Cauzele artimiei pot fi provocate de tulburări electrolitice (în principal hipokaliemie), hipoxemie, acidoză sau descărcare simpatică masivă, așa cum poate apărea în cazul unei leziuni la nivelul SNC. Instituirea imediată a tehnicilor de resuscitare cardiopulmonară (RCP sau CPR – *cardiopulmonary resuscitation*), urmată de măsuri avansate de susținere a vieții (vezi mai jos) este obligatorie. Fibrilația ventriculară, sau asistola, fără instituirea tehnicilor de resuscitare în 4-6 minute este de obicei fatală.

TABELUL 11-1 STOPUL CARDIAC ȘI MOARTEA CARDIACĂ SUBITĂ

Asocierile structurale și cauze
I. Boală cardiacă coronariană (cronică sau sindroame coronariene acute)
II. Hipertrofie miocardiacă (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică)
III. Cardiomiopatie dilatativă
IV. Afecțiuni inflamatorii (de exemplu, miocardită) și infiltrative
V. Boală cardiacă valvulară
VI. Anomalii electrofiziologice (de exemplu, sindromul Wolff-Parkinson-White)
VII. Afecțiuni ereditare asociate cu anomalii electrofiziologice (de exemplu, sindrom congenital de QT prelungit, displazie ventriculară dreaptă, sindrom Brugada, tahicardia ventriculară polimorfică catecolaminergică)
Factori contributori funcționali
I. Ischemie tranzitorie
II. Stări cu debit cardiac redus (insuficiență cardiacă, șoc)
III. Anomalii metabolice sistemice
A. Tulburări electrolitice (de exemplu, hipokaliemie)
B. Hipoxemie, acidoză
IV. Tulburări neurologice (de exemplu, afecțiuni ale SNC)
V. Răspunsuri toxice
A. Efecte proaritmice la medicamente
B. Toxine cardiace (de exemplu, cocaină, intoxicație cu digitală)

MANAGEMENTUL STOPULUI CARDIAC

Primul ajutor de bază (basic life support – BLS) trebuie acordat imediat (Fig 11-1).

1. Apelați serviciile de urgență (de exemplu, 112); luați defibrilatorul automat extern (DAE) dacă este ușor disponibil
2. Dacă pacientul prezintă stridor, evaluați căile respiratorii pentru prezența unui corp străin și efectuați manevra Heimlich.
3. Faceți compresii toracice (apăsând pe stern 4-5 cm) într-un ritm de 100 de compresii pe minut fără întrerupere. O a doua persoană ar trebui să atașeze și să utilizeze DAE dacă acesta este disponibil.

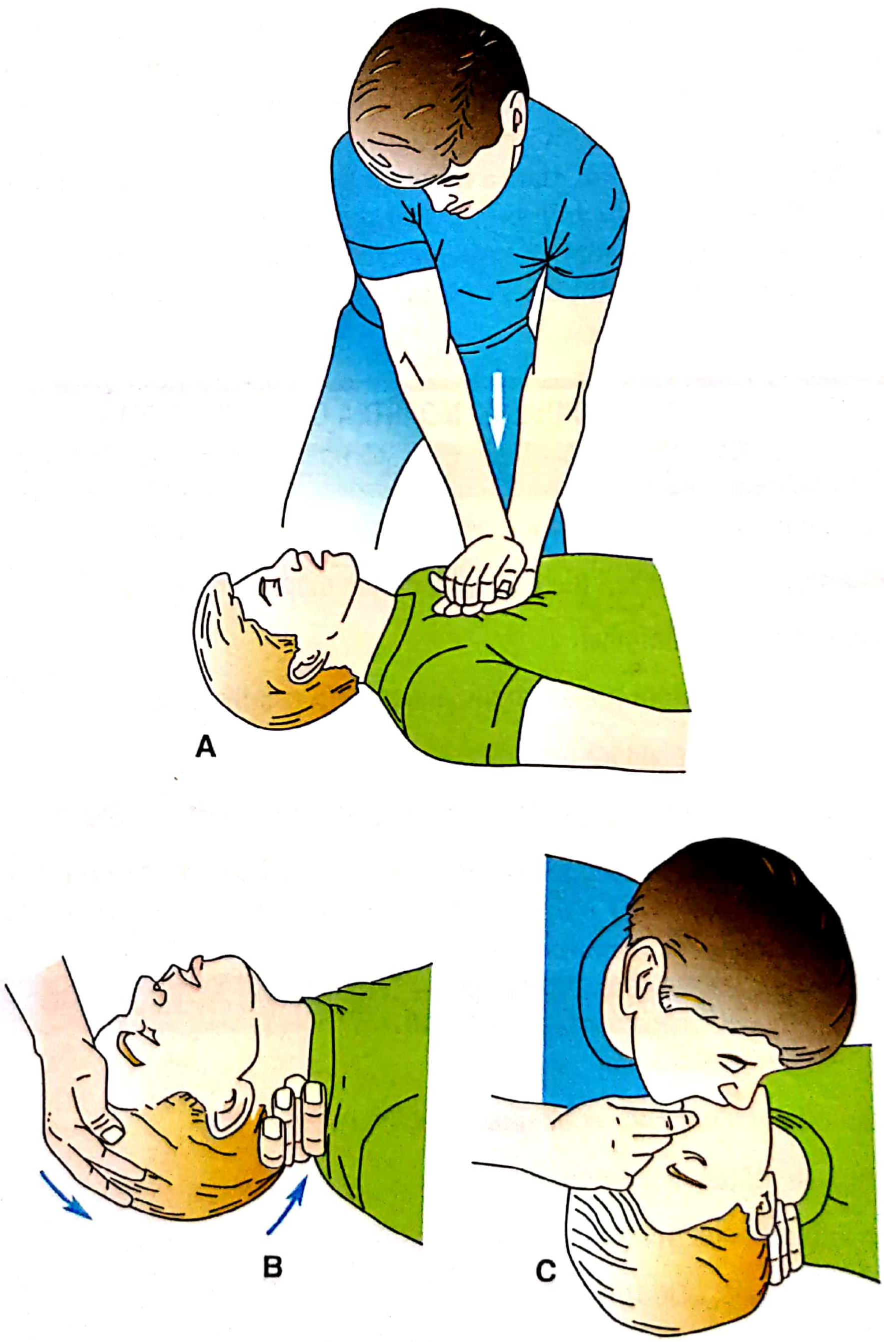


FIGURE 11-1 Pașii principali în resuscitarea cardiopulmonară. **A.** Începeți compresiile cardiace cu un ritm de 100 de compresii pe minut. **B.** Verificați ca victima să aibe căile respiratorii libere. **C.** Un salvator instruit începe respirația gură-la-gură dacă echipamentul de resuscitare nu este disponibil. (*Modificat după J. Henderson, Emergency Medical Guide, 4th ed., New York, McGraw-Hill, 1978.*)

4. Dacă este prezent un al doilea salvator, extindeți capul pacientului spre înapoi, ridicați-i bărbia și începeți respirația gură la gură (pentru prevenirea transmiterii de infecții este de preferat să utilizați o mască de buzunar), în vreme ce compresiile toracice continuă. Plămânii ar trebui să fie umflați de două ori pentru fiecare 30 de compresii toracice. Este recomandat ca în cazul în care sunt prezenți doar salvatori neantrenați, să se realizeze doar compresii toracice fără ventilație, până la sosirea ajutorului medical specializat.
5. Imediat ce sunt disponibile echipamente de resuscitare, începeți **manevrele avansate de resuscitare** odată cu continuarea compresiilor toracice și a ventilației. Deși se realizează cât de simultan posibil, defibrilarea (≥ 300 J monofazic sau 120-150 J bifazic) are prioritate (Fig. 11-2), urmată de plasarea

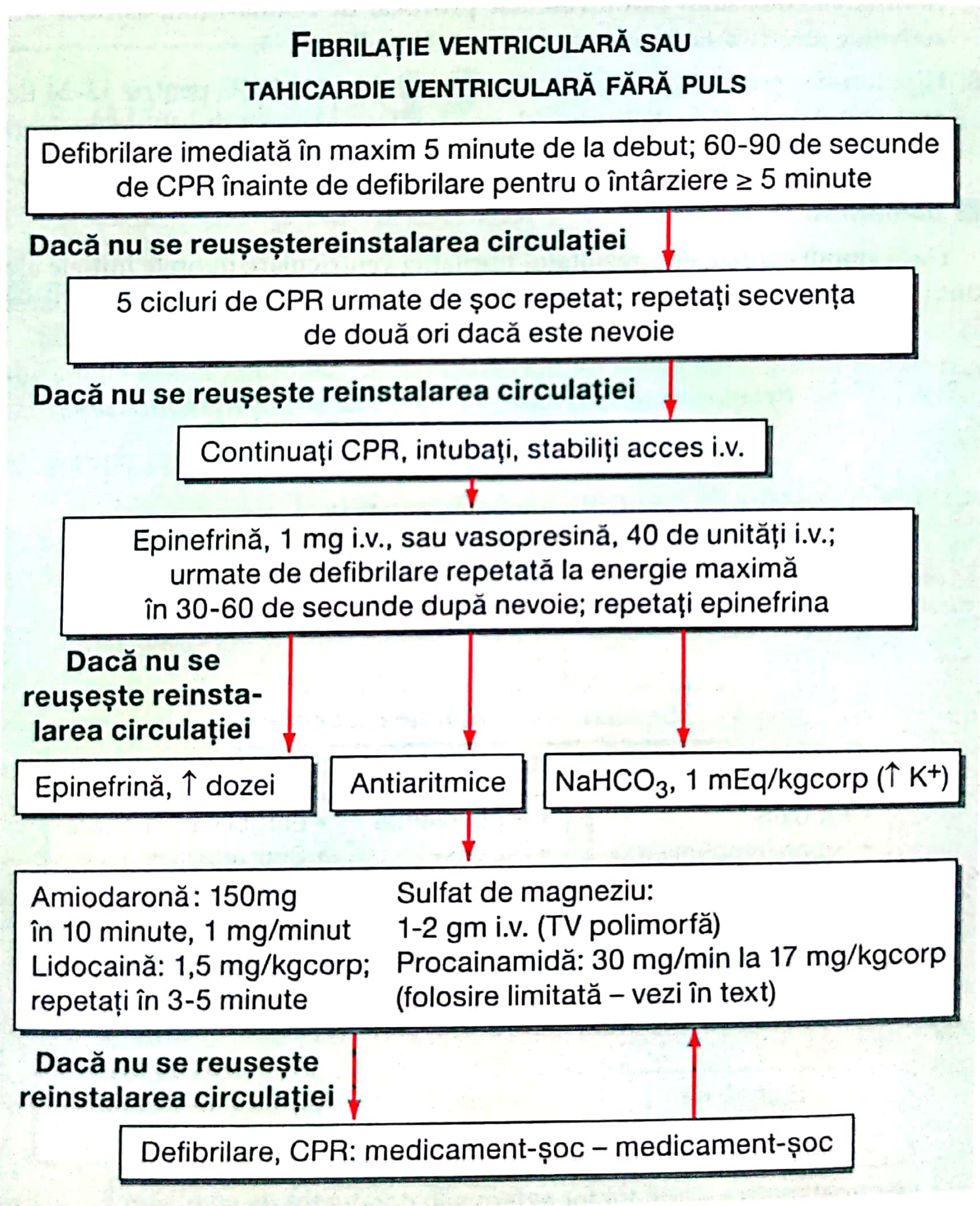


FIGURA 11-2 Managementul stopului cardiac. Algoritmul fibrilației ventriculare sau al tahicardiei ventriculare hipotensive începe cu încercările de defibrilare. Dacă acest lucru nu reușește, este urmat de administrarea de epinefrină sau vasopresină și apoi medicamente antiaritmice, CPR, resuscitare cardiopulmonară. (*Modificat după Myerburg R. și Castellanos A., cap. 23, HPIM-18.*)

unui acces i.v. și intubare. Ar trebui administrat O_2 100% prin sondă endotraheală sau, dacă nu se poate realiza intubarea rapidă, prin intermediul unui dispozitiv pungă-valvă-mască; respirațiile ar trebui să nu fie întrerupte pentru mai mult de 30 de secunde în încercarea de intubare.

6. Accesul i.v. inițial ar trebui să fie realizat prin vena antecubitală, dar dacă medicamentele administrate sunt ineficiente, ar trebui să fie plasată o linie centrală (vena jugulară internă sau subclaviculara). Se administrează $NaHCO_3$ i.v. doar dacă se instalează acidoza severă persistentă (pH < 7,15) în ciuda ventilării adecvate. Calciul nu se administrează în mod normal, dar ar trebui să fie administrat pacienților cu hipocalcemie cunoscută, celor care au primit doze toxice de blocante ale canalelor de calciu sau dacă se crede că hiperkaliemia este factorul declanșator al fibrilației ventriculare rezistente.
7. Abordarea colapsului cardiovascular provocat de bradiaritmii, asistolă sau activitate electrică fără puls este prezentată în Fig, 11-3.
8. Hipotermia terapeutică (răcirea organismului la 32°-34°C pentru 12-24 de ore) ar trebui să fie luată în considerare pentru supraviețuitorii inconștienți ai stopului cardiac.

URMĂRIRE

Dacă stopul cardiac este rezultatul fibrilației ventriculare în orele inițiale ale unui episod acut de IM, urmărirea reprezintă îngrijirea standard post-infarct

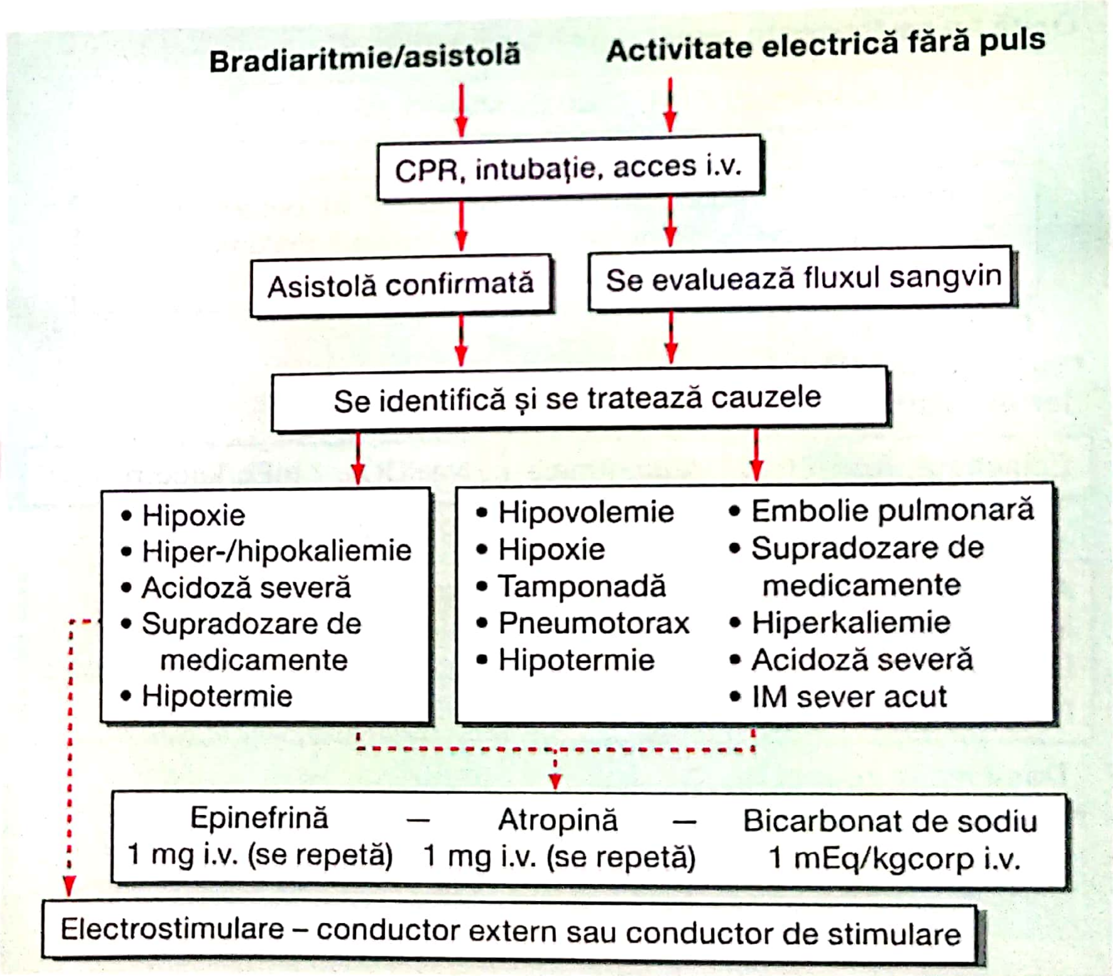


FIGURA 11-3 Algoritmul pentru bradiaritmie/asistolă (stânga) sau pentru activitatea electrică fără puls (dreapta) este dominat în primul rând de acordarea primului ajutor și de căutarea cauzelor reversibile. CPR, cardiopulmonară resuscitare; IM – infarct miocardic. [Modificat după Myerburg R. și Castellanos A. Cap. 23, *HPIM-18*.]

(Cap. 128). Pentru alte cazuri de stop ca rezultat al fibrilației ventriculare, se recomandă de obicei o evaluare mai cuprinzătoare, inclusiv evaluarea anatomiei coronariene și a funcției ventriculului stâng. În absența unei cauze tranzitorii sau reversibile, se indică de obicei utilizarea unui defibrilator cardioverter implantabil.

Pentru mai multe informații, vezi Myerburg R. J., Castellanos A.: Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death, cap. 273, p. 2238, în HPIM-18.

CAPITOLUL 12
Șocul

DEFINIȚIE

Șocul reprezintă deteriorarea severă a perfuziei tisulare care duce la lezare și disfuncție celulară. Pentru prevenirea leziunilor ireversibile ale organelor și a morții sunt esențiale identificarea și tratamentul rapid al afecțiunii.

MANIFESTĂRI CLINICE

- Hipotensiune arterială (tensiunea arterială medie < 60 mmHg), tahicardie, tahipnee, paloare, stare de neliniște, tulburări de sensibilitate.
- Semne de vasoconstricție periferică intensă cu puls redus și extremități reci și umede. În șocul distributiv (de exemplu, șoc septic), predomină vasodilatația, iar extremitățile sunt calde.
- Oligurie (< 20 mL/oră) și acidoza metabolică.
- Leziuni pulmonare acute și sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS, vezi Cap. 15) cu edem pulmonar noncardiogenic, hipoxemie și infiltrate pulmonare difuze.

ABORDAREA PACIENTULUI Șocul

Obțineți anamneza pentru a afla cauzele subiacente, inclusiv boli cardiace (boală coronariană, insuficiență cardiacă, pericardită), episoade recente de febră sau infecții care să ducă la septicemie, efecte ale medicamentelor (de exemplu, diuretice sau antihipertensive în exces), afecțiuni care pot duce la embolie pulmonară (Cap. 142), potențiale surse de hemoragii.

EXAMINAREA FIZICĂ

În cazul șocului hipovolemic sau al celui distributiv (septic) venele jugulare sunt destinse; distensia venoasă jugulară (JVD) sugerează șocul cardiogenic; JVD în prezența pulsului paradoxal (Cap. 119) ar putea semnifica tamponada cardiacă (Cap. 125). Verificați dacă există asimetria pulsului (disecția de aortă – Cap. 134). Evaluați dacă există insuficiență cardiacă (Cap. 133), sufluri

TABELUL 12-1 FORME COMUNE DE ȘOC

Șoc hipovolemic
- Hemoragie
- Depleție de volum (de exemplu, vărsături, diaree, diuretice în exces, cetoacidoză)
- Sechestrare internă (ascită, pancreatită, obstrucție intestinală)

Șoc cardiogenic
- Miopatie (IM acut, cardiomiopatie dilatativă)
- Mecanic (insuficiență mitrală acută, defect septal ventricular, stenoză aortică severă)
- Aritmii

Șoc obstructiv extracardiac
- Tamponadă pericardică
- Embolie pulmonară masivă
- Pneumotorax de tensiune

Șoc distributiv (scăderea marcată a tonusului sistemului vascular)
- Septicemie
- Intoxicații
- Anafilaxie
- Neurogenic (de exemplu, leziune a măduvei spinării
- Endocrin (boala Addison, mixedem)

de stenoză aortică, insuficiență aortică sau insuficiență mitrală acută, defect septal ventricular. Sensibilitatea sau durere la decomprimarea bruscă a abdomenului ar putea indica peritonită sau pancreatită; zgomote intestinale de tonalitate ridicată sugerează obstrucția intestinală. Pentru eliminarea diagnosticului de hemoragie gastrointestinală se efectuează metoda frotiului guaiac pentru fecale.

Febra și frisoanele acompaniază în mod normal șocul septic. Septicemia s-ar putea să nu provoace febră la pacienții vârstnici, uremici sau alcoolici. Leziuni la nivelul pielii ar putea sugera patogeni specifici în cazul șocului septic: peteșii sau purpura (*Neisseria meningitidis* sau *Haemophilus influenzae*), ectima cangrenoasă (*Pseudomonas aerugionsa*), eritrodermia generalizată (șoc toxic determinat de *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes)*.

TESTE DE LABORATOR

Se efectuează: hematocritul, numărul de leucocite din sânge, electroliți, numărul de trombocite, TP, TPT, testul de coagulare intravasculară diseminată. Gazele arteriale din sânge arată în general acidoză metabolică (în șocul septic, alcaloza respiratorie precede acidoza metabolică). Dacă se suspectează septicemie, se efectuează hemoculturi, analiza urinei și colorație Gram și culturi din spută, urină și alte localizări suspectate.

Se efectuează ECG (ischemie miocardică sau aritmie acută) și radiografii toracice (insuficiență cardiacă, pneumotorax de tensiune, pneumonie). Ecocardiograma este deseori de ajutor (tamponadă cardiacă, disfuncție ventriculară stângă/dreaptă, disecție de aortă).

TABELUL 12-2 CARACTERISTICI FIZIOLOGICE ALE FORMELOR DE ȘOC

Tipul de șoc	PVC și PCWP	Debit cardiac	Rezistența vasculară sistemică	Saturația venoasă în O_2
Hipovolemic	↓	↓	↑	↓
Cardiogenic	↑	↓	↑	↓
Septic				
Hiperdinamic	↓↑	↑	↓	↑
Hipodinamic	↓↑	↓	↓	↑↓
Traumatic	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurogenic	↓	↓	↓	↓
Hipoadrenalian	↓↑	↓	=↓	↓

Abrevieri: PVC, presiune venoasă centrală; PCWP, presiunea blocată a capilarului pulmonar.

Pentru diferențierea dintre diferite tipuri de șoc s-ar putea să fie necesară măsurarea presiunii venoase centrale sau a presiunii în capilarul pulmonar (PCW) (Tabelul 12-2): o valoare medie a PCW < 6 mm Hg sugerează șoc hipovolemic sau distributiv; PCW > 20 mm Hg sugerează insuficiență ventriculară stângă. Debitul cardiac (termodiluția) este redus în șocul cardiogenic și hipovolemic, și de obicei crescut inițial în șocul septic.

TRATAMENT Șocul (Vezi Fig. 12-1).

Tratamentul trebuie orientat către ameliorarea rapidă a hipoperfuziei tisulare și a deteriorării respiratorii.

- Măsurători seriate ale tensiunii arteriale (de preferat linie intraarterială), frecvența cardiacă, monitorizare continuă a ECG, diureza, puls-oximetria, teste de sânge (hematocrit, electroliți, creatinină, uree, gaze arteriale, pH, calciu, fosfor, lactat), concentrația Na în urină (< 20 mmol/L sugerează depleție de volum). Se iau în considerare monitorizarea PVC și/sau a presiunii arterei pulmonare/PWC la pacienții cu hemoragii sau suspectați de disfuncții cardiace.
- Se introduce un cateter Foley pentru monitorizarea fluxului urinar.
- Se evaluează în mod frecvent statusul mintal.
- Creșteți tensiunea arterială sistolică la > 100 mmHg: (1) așezați pacientul în poziție Trendelenburg inversă; (2) perfuzie de fluide i.v. (bolus de 500 până la 1 000 mL), cu excepția cazului în care se suspectează șoc cardiogenic (se începe cu ser fiziologic sau Ringer lactat, apoi sânge normal sau, dacă pacientul este anemic, concentrat de hematii); continuați înlocuirea de volum după nevoi, pentru restabilirea volumului vascular.
- Se administrează medicamente vasoactive după optimizarea volumului intravascular; se administrează medicamente vasopresoare (Tabelul 12-3) dacă rezistența vasculară sistemică (SVR) este redusă [începeți cu norepinefrină (de preferat) sau dopamină; pentru hipotensiune arterială persistentă adăugați fenilefrină sau vasopresină).

- Dacă este prezentă insuficiența cardiacă congestivă se adaugă agenți inotropici (de obicei, dobutamină) (Tabelul 12-3); încercați să mențineți indexul cardiac > 2,2 (L/m²)/min; [> 4 (L/m²)/min în șocul septic].
- Se administrează O_2 100%; se intubează pacientul cu ventilare mecanică dacă P_{O2} < 70 mmHg.
- Dacă este prezentă acidoza metabilică (pH < 7,15), se administrează $NaHCO_3$.
- Se identifică și se tratează cauzele care stau la baza șocului. Șocul cardiogenic în infarctul miocardic este discutat în Cap. 128. Dacă este prezentă ischemie persistentă, revascularizarea coronariană în urgență este o metodă care poate salva viața pacientului.

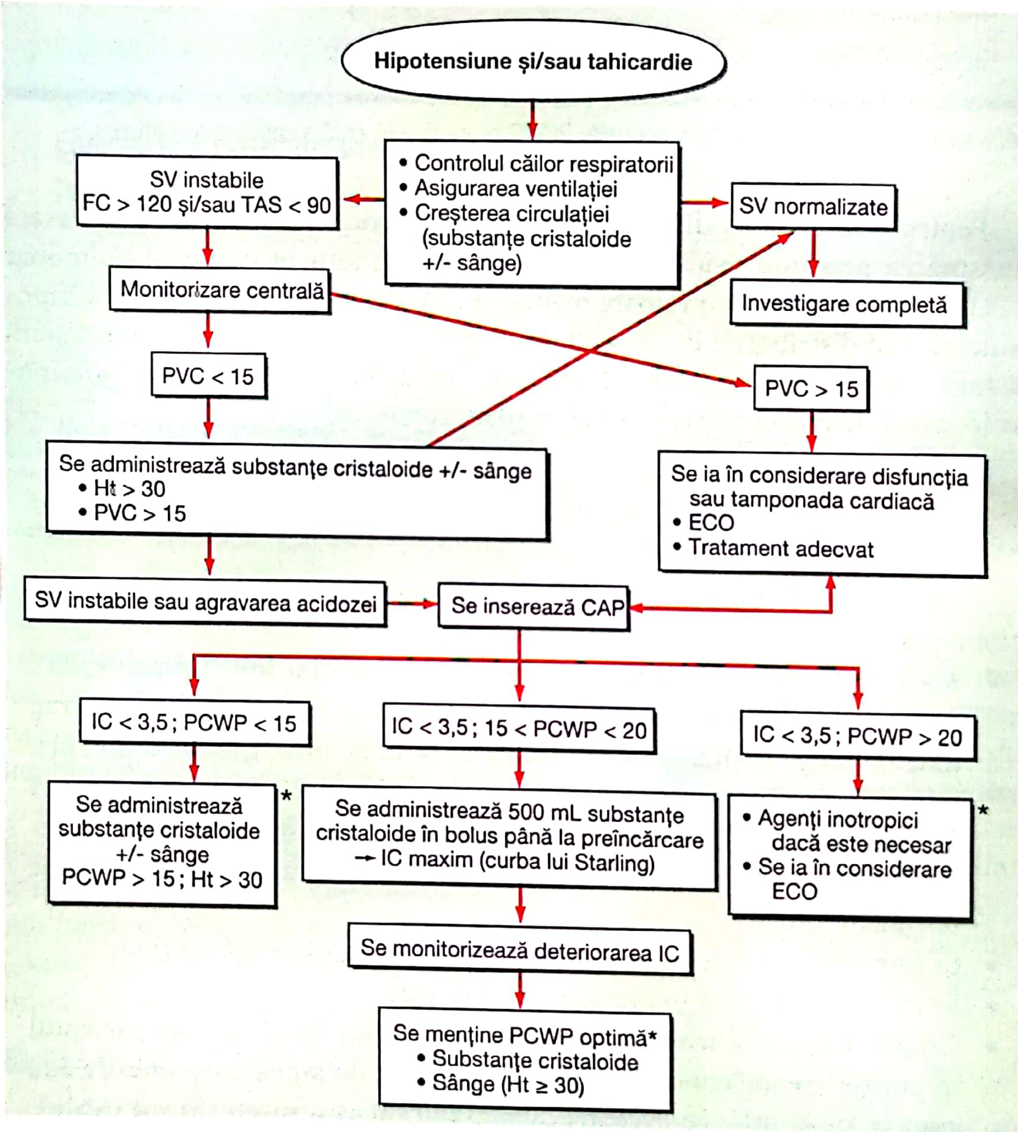


FIGURA 12-1 Algoritm pentru resuscitarea pacientului aflat în șoc. *Se monitorizează S_{VO2}, SVRI și RVEDVI ca markeri adiționali de corecție pentru perfuzie și hipovolemie. Se ia în considerare ajustarea IC în funcție de vârstă. S_{VO2}, saturația hemoglobinei cu oxigen în sângele venos; SVRI, indexul rezistenței vasculare sistemice; RVEDVI, indexul volumului telediastolic ventricular drept. CAP, cateter arterial pulmonar; ECO, ecocardiografie; FC, frecvență cardiacă; Ht, hematocrit; IC, index cardiac în (L/min) pe m²; PCWP, presiunea blocată a capilarului pulmonar în mmHg; PVC, presiune venoasă centrală; TAS, tensiune arterială sistolică; SV, semne vitale.

TABELUL 12-3 MEDICAMENTE VASOPRESOARE UTILIZATE ÎN ȘOC[a]

Medicament	Doză	Observații
Dopamină	1-2 μg/kgcorp/minut	Ameliorează diureza
	2-10 μg/kgcorp/minut	Efecte inotrop și cronotrop pozitive; poate crește consumul de 02, ca și furnizarea de 02; utilizarea poate fi limitată de tahicardie
	10-20 μg/kgcorp/minut	Vasoconstricție generalizată (scade perfuzia renală)
Norepinefrină	0,5-30 μg/minut	Vasoconstrictor puternic; efect inotrop moderat; se pare că în șocul septic crește consumul de O_2, ca și furnizarea de O_2; poate fi aleasă în locul dopaminei in șocul septic datorită efectelor cronotrope și secundare mai reduse; poate fi utilă în șocul cardiogenic cu reducerea SVR, dar in general poate fi rezervată pentru hipotensiunea refractară
Dobutamină	2-20 μg/kgcorp/minut	În principal, se folosește pentru șocul cardiogenic (Cap. 128): inotrop pozitiv;activitate vasoconstrictoare absentă; se utilizează doar în caz de hipotensiune ușoară și este necesară evitarea tahicardiei
Fenilefrină	40-180 μg/minut	Vasoconstrictor puternic fără efect inotrop; poate fi utilă în șocul distributiv (septic)
Vasopresină	0,01-0,04 U/minut	Utilizată ocazional în șocul refractar septic (distributiv); restaurează tonusul vascular în stările cu deficiențe de vasopresină (de exemplu, septicemie)

[a] Izoproterenolul nu se recomandă în șoc din cauza hipotensiunii potențiale și a efectelor aritmogene.
Abrevieri: SVR, rezistență vasculară sistemică.

ȘOCUL SEPTIC (VEZI CAP. 13)

Pentru mai multe informații, vezi Maier R. V.: Approach to the Patient With Shock, cap. 270, p. 2215; și Hochman J. S., Ingbar D. H.: Cardiogenic Shock and Pulmonary Edema, cap. 272, p. 2232, în HPIM-18.

CAPITOLUL 13

Septicemia și șocul septic

DEFINIȚIE

- *Sindromul răspunsului sistemic inflamator (SIRS)* se caracterizează prin două sau mai multe dintre următoarele:
  - Febră (temperatura orală > 38° C) sau hipotermie (temperatura orală > 36°C).
  - Tahipnee (> 24 de respirații/minut).
  - Tahicardie (> 90 de bătăi/minut).
  - Leucocitoză (> 12 000/μL), leucopenie (< 4 000/μL) sau > 10% fagocite; poate avea o etiologie neinfecțioasă
- *Septicemie* – SIRS cu o etiologie microbiană demonstrată sau suspectată.
- *Septicemie severă* – septicemie cu unul sau mai multe semne de insuficiență de organe.
- *Șoc septic* – septicemie cu hipotensiune arterială (presiune arterială < 90 mmHg sau 40 mmHg sub tensiunea normală a pacientului pentru cel puțin o oră în pofida tratamentului de resuscitare lichidiană) sau necesitatea pentru substanțe vasopresoare pentru a menține tensiunea sistolică cel puțin egală cu 90 mmHg sau tensiunea arterială medie cel puțin egală cu 70 mmHg.

ETIOLOGIE

- Hemoculturile sunt pozitive în 20-40% dintre cazurile de septicemie și în 40-70% dintre cazurile de șoc septic.
- O singură specie bacteriană este responsabilă pentru aproximativ 70% dintre rezultate în hemoculturile pozitive; celelalte sunt fungice sau polimicrobiene

EPIDEMIOLOGIE

- Incidența septicemiei severe și a șocului septic în Statele Unite continuă să crească, cu peste 700 000 de cazuri în fiecare an, cu > 200 000 de decese.
- Infecțiile bacteriene invazive reprezintă o cauză proeminentă a deceselor pe tot globul, în special printre copiii mici.
- Ratele de incidență și mortalitate legate de septicemie cresc odată cu vârsta și comorbiditățile preexistente, cu două treimi dintre cazuri apărând la pacienți cu o boală subiacentă semnificativă.
- Incidența din ce în ce mai sporită a septicemiei poate fi atribuită îmbătrânirii populației, supraviețuirii mai îndelungate a pacienților cu boli cronice, frecvenței relativ ridicate a cazurilor de septicemie printre bolnavii cu infecție HIV și tratamentelor medicale care afectează mecanismele de apărare a organismului gazdă (de exemplu, agenți de imunosupresie, catetere și dispozitive mecanice).

FIZIOPATOLOGIE

Răspunsul local și sistemic al gazdei

- Gazdele au numeroși receptori care recunosc moleculele microbiene puternic conservate (de exemplu, lipopolizaharide, lipoproteine, ARN dublu catenar), declanșând eliberarea de citochine și alte molecule care sporesc fluxul

sangvin și migrația neutrofilelor către zona infectată, sporesc permeabilitatea vasculară locală și provoacă durere.
- Multe mecanisme de control locale și sistemice reduc răspunsul celular la moleculele microbiene, inclusiv tromboza intravasculară (care previne răspândirea infecțiilor și a inflamației) și o creștere a citokinelor inflamatorii (de exemplu, IL-4, IL-10).

Disfuncția de organ și șocul

- Principalul mecanism pentru disfuncția multiplă de organe este considerat a fi o leziune vasculară endotelială extinsă.
- Șocul septic este caracterizat prin compromiterea furnizării de oxigen către țesuturi urmată de o fază de vasodilatație (o reducere a rezistenței vasculare periferice în pofida cantității crescute de catecolamine vasopresoare).

MANIFESTĂRI CLINICE

- Hiperventilație.
- Encefalopatie (dezorientare, confuzie).
- Acrocianoză și necroză ischemică a țesuturilor periferice (de exemplu, la nivelul degetelor) din cauza hipotensiunii arteriale și a DIC.
- Cuanate: leziuni hemoragice, celulită, pustule, bule. Leziunile cutanate pot sugera agenții patogeni specifici – de exemplu, peteșiile și purpura sugerează *Neisseria meningitidis*, iar ectima cangrenoasă sugerează *Pseudomonas aeruginosa*.
- Gastrointestinale: greață, vărsături, diaree, ileus, icter colestatic.

Complicații majore

- *Manifestări cardiopulmonare.*
  - Nepotrivire între ventilație și perfuzie, permeabilitate capilară alveolară crescută, conținut pulmonar de apă crescut și complianța pulmonară redusă împiedică schimbul de oxigen și duc la sindromul de detresă respiratorie acută (infiltrate pulmonare difuze progresive și hipoxemie arterială) la aproximativ 50% dintre pacienți.
  - Hipotensiune arterială: debitul cardiac normal sau crescut și rezistența vasculară scăzută fac diferența dintre șocul septic și șocul cardiogenic și hipovolemic.
  - Fracția de ejecție este redusă, dar dilatația ventriculară permite menținerea unui volum-bătaie normal.
- *Insuficiența suprarenală*: ar putea fi dificil de diagnosticat la pacienții în stare critică.
- *Manifestări renale*: oligurie sau poliurie, azotemie, proteinurie și insuficiență renală din cauza necrozei tubulare acute.
- *Coagulopatie:* trombocitopenie.
- *Manifestări neurologice:* polineuropatie cu slăbire motorie distală în cazul septicemiei prelungite.
- *Imunosupresie*: pacienții ar putea prezenta reactivarea HSV, CMV și VZV.

Examene de laborator

- *Hemoleucogramă*: leucocitoză cu deplasare spre stânga a formulei leucocitare, trombocitopenie.
- *Teste de coagulare:* timp de trombină prelungit, fibrinogen scăzut, prezența de dimeri-D, care sugerează DIC. În cazul DIC, numărul de trombocite scade de obicei sub 50 000/μL.

- *Chimie:* acidoză metabolică, gap anionic crescut, niveluri crescute de lactat
- *TFH:* transaminaze crescute, hiperbilirubinemie, azotemie, hipoalbuminemie.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul definitiv necesită izolarea microorganismelor din sânge sau dintr-un loc al infecției. Pentru stabilirea diagnosticului pot fi de ajutor culturi prelevate din leziunile cutanate infectate.

TRATAMENT Septicemia și șocul septic

Pacienții la care se suspectează septicemie trebuie tratați de urgență, dacă este posibil în maxim o oră de la prezentare.

1. Tratament cu antibiotice: vezi Tabelul 13-1.
2. Înlăturarea sau drenarea unei surse focale de infecție.
   a. Înlăturați catetere intravasculare permanente; înlocuiți sondele Foley sau oricare altele folosite pentru drenaj; drenați sursele locale de infecții.
   b. În cazul pacienților cu intubare nazală eliminați sinuzita ca și cauză.
   c. Pentru a evalua prezența unui abces realizați teste imagistice ale toracelui, ale abdomenului și/sau ale pelvisului.
3. Susținere hemodinamică, respiratorie și metabolică.
   a. Inițiați tratamentul cu 1-2 L de soluție salină administrată pe parcursul a 1-2 ore, menținând presiunea venoasă centrală la 8-12 cmH_2O, debitul de urină la > 0,5 mL/kgcorp pe oră și tensiunea arterială medie la > 65 mmHg. Dacă este necesar, adăugați terapie cu medicamente vasopresoare.
   b. Dacă hipotensiunea arterială nu se modifică în urma terapiei cu lichide, ar trebui adminsitrat hidrocortizon (50 mg i.v. la 6 ore). Dacă se înregistrează îmbunătățiri clinice în 24-48 de ore, majoritatea experților recomandă continuarea tratamentului cu hidrocortizon timp de 5-7 zile.
   c. Mențineți oxigenarea cu suportul unui ventilator așa cum este indicat. Studii recente recomandă utilizarea de volume cu flux redus – tipic 6 mL/kgcorp ideală – cu condiția ca presiunea de platou să fie cel mult egală cu 30 cmH_2O.
   d. Transfuzia de eritrocite este recomandată atunci când nivelul de hemoglobină din sânge scade la mai puțin de 7 g/dL, nivelul țintă fiind de 9 g/dL.
4. Proteina C activată recombinantă (aPC) a fost aprobată pentru tratamentul septicemiei severe sau al șocului septic la pacienții cu scor APACHE II de cel puțin 25 înainte de perfuzia cu aPC; cu toate acestea, având în vedere riscul ridicat de hemoragii severe și performanțe incerte în mediul clinic, mulți experți așteaptă rezultatele unor teste adiționale înainte de a recomanda folosirea aPC.
5. Susținere generală: suplimentarea nutrițională ar trebui să fie oferită în cazul pacienților cu septicemie prelungită (de exemplu, care durează > 2-3 zile), și cu dovezi care sugerează o cale de infecție enterală. Heparina profilactică ar trebui să fie administrată pentru prevenirea trombozei venoase profunde dacă nu se înregistrează hemoragii active sau coagulopatii. Pentru menținerea glicemiei sub 150 mg/dL ar trebui folosită insulină.

TABELUL 13-1 TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN INIȚIAL PENTRU SEPTICEMIA SEVERĂ CU SURSE INCERTE LA ADULȚII CU FUNCȚIE RENALĂ NORMALĂ

Stare clinică	Tratament antimicrobian (terapie i.v.)
Adult imunocompetent	Multiplele tratamente acceptate includ: (1) piperacilină-tazobactam (3,375 g la 4-6 ore); (2) imipenem-cilastatin (0,5g la 6 ore) sau meropenem (1g la 8 ore); sau (3) cefepim (2 g la 12 ore). Dacă pacientul este alergic la agenți ß-lactamici, se recomandă ciprofloxacină (400 mg la 12 ore) sau levofloxacină (500-750 mg la 12 ore) plus clindamicină (600 mg la 8 ore). Vancomicina (15mg/kgcorp la 12 ore) ar trebui adăugată fiecăruia dintre tratamentele de mai sus
Neutropenie (< 500 neutrofile/μL)	Tratamentele includ: (1) imipenem-cilastatin (0,5 g la 6 ore) sau meropenem (1g la 8 ore) sau cefepim (2g la 8 ore); (2) piperacilină-tazobactam (3,375g la 4 ore) plus tobramicină (5-7 mg/kg la 24 ore). Vancomicina (15 mg/kg la 12 ore) ar trebui adăugată dacă pacientul are un cateter vascular permanent, a primit profilaxie cu chinolonă sau a primit chimioterapie intensivă care produce leziuni ale mucoaselor; dacă se suspectează infecție cu stafilococ; dacă instituția are o incidență crescută a infecțiilor MRSA; sau dacă există o prevalență crescută a cazurilor MRSA în comunitate. Terapia antifungică empirică cu o echinocandină (pentru caspofungin: o doză inițială de 70 mg, apoi 50 mg zilnic) sau un preparat lipidic de amfotericină B ar trebui adăugate dacă pacientul este hipotensiv sau a primit medicamente antibacteriene cu spectru larg
Splenectomie	Cefotaxim (2 g la 6-8 ore) sau ceftriaxon (2g la 12 ore) ar trebui folosite. Dacă prevalența locală a pneumococilor rezistenți la cefalosporine este ridicată, adăugați vancomicină. Dacă pacientul este alergic la medicamente ß-lactamice ar trebui folosite vancomicină (15 mg/kg la 12 ore) plus fie moxifloxacină (400 mg la 24 de ore) sau levofloxacină (750 mg la 24 ore) sau aztreonam (2 g la 12 ore)
Utilizator de droguri i.v.	Vancomicină (15 mg/kg la 12 ore)
SIDA	Cefepim (2 g la 8 ore) sau piperacilină-tazobactam (3,375 g la 4 ore) plus tobramicină (5-7 mg/kgcorp la 24 de ore) ar trebui folosite. Dacă pacientul este alergic la medicamente ß-lactamice ar trebui folosite ciprofloxacină (400 mg la 12 ore) sau levofloxacină (750 mg la 12 ore) plus vancomicină (15 mg/kgcorp la 12 ore) plus tobramicină

Abrevieri: MRSA, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină.
Sursă: adaptat parțial după W. T. Hughes și colab.: Clin Infect Dis 25:551, 1997; și D. N. Gilbert și colab.: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2009.

PROGNOSTIC

În total, 25-30% dintre pacienții cu septicemie severă și 40-60% dintre cei cu șoc septic mor în 30 de zile, iar mai multe decese se petrec în următoarele 6 luni. Sistemele de stratificare a prognosticului (de exemplu, APACHE II) pot estima riscul morții în urma septicemiei severe.

PROFILAXIE

Infecțiile nosocomiale cauzează majoritatea episoadelor de septicemie severă și șoc septic din SUA. Măsurile luate pentru a scădea numărul acestor infecții ar putea reduce incidența septicemiei.

Pentru mai multe informații, vezi Munford R. S.: Severe Sepsis and Septic Shock, cap. 271, p. 2223, în HPIM-18.

CAPITOLUL 14
Edemul pulmonar acut

Episod acut, potențial mortal, de edem pulmonar alveolar cauzat de una sau mai multe dintre următoarele:

1. Creșterea presiunii hidrostatice la nivelul capilarelor pulmonare (insuficiență cardiacă stângă, stenoză mitrală).
2. Factori precipitanți specifici (Tabelul 14-1), care au ca rezultat edemul pulmonar cardiogen la pacienții cu probleme precedente de insuficiență cardiacă compensată sau fără antecedente personale de probleme cardiac.
3. Permeabilitate crescută a membranei alveolo-capilare pulmonare (edem pulmonar necardiogenic). Pentru cauze frecvente, vezi Tabelul 14-2.

TABELUL 14-1 FACTORI PRECIPITANȚI AI EDEMULUI PULMONAR ACUT
Tahi- sau bradiaritmie acută
Infecție, febră
IM acut
Hipertensiune arterial severă
Insuficiență mitrală sau aortică acută
Volum circulant crescut (ingestie de Na^+, transfuzii de sânge, sarcină)
Nevoi metabolice crescute (exerciții fizice, hipertiroidism)
Embolie pulmonară
Noncomplianță (oprirea bruscă) a medicației pentru insuficiență cardiacă congestivă cronică

TABELUL 14-2 CAUZE COMUNE ALE EDEMULUI PULMONAR NECARDIOGENIC

Leziuni directe ale plămânului	
Traumatisme toracice, contuzie pulmonară	Pneumonie
Aspirație	Intoxicație cu oxigen
Inhalare de fum	Embolie pulmonară, reperfuzie
Leziune hematogenă a plămânului	
Septicemie	Transfuzii multiple
Pancreatită	Folosirea de droguri i.v., de ex heroină
Traumă netoracică	Bypass cardiopulmonar
Posibilă leziune pulmonară plus presiune hidrostatică crescută	
Edem pulmonar de altitudine	Edem pulmonar de reexpansiune
Edem pulmonar neurogen	

MANIFESTĂRI FIZICE

Pacientul pare a fi grav bolnav, adeseori diaforetic, stă în poziție semișezândă, tahipneic, posibil cianotic. La auscultație se decelează raluri pulmonare bilaterale; al treilea sunet cardiac poate fi prezent. De asemenea, poate apărea spută spumoasă, cu striuri sanvinolente.

EXAMENE DE LABORATOR

Testarea timpurie a gazelor sangvine prezintă o reducere atât a PaO_2, cât și $PaCO_2$. În cazul insuficienței respiratorii progresive, odată cu acidemia apare și hipercapnia. Radiografia toracică arată redistribuire vasculară pulmonară, o neclaritate difuză la nivelul câmpurilor pulmonare cu aspect de „fluture" perihilar.

TRATAMENT Edemul pulmonar acut

Pentru a asigura supraviețuirea pacientului este obligatoriu tratamentul imediat, agresiv. Următoarele măsuri ar trebui instituite simultan și cât de repede posibil în cazul edemului pulmonar cardiogenic:

1. Administrarea de O_2 100% prin intermediul unei măști, pentru atingerea unei PaO_2> 60 mmHg; dacă nu se poate, se folosește ventilația cu presiune pozitivă prin intermediul unei măști faciale sau nazale și, dacă este necesar, realizați intubarea endotraheală.
2. Se reduce întoarcerea venoasă pulmonară:
   a. Dacă pacientul nu este hipotensiv ridicați-l în poziție șezândă pentru reducerea întoarcerii pulmonare venoase.
   b. Diuretice de ansă administrate i.v. (de exemplu, furosemid, inițial 0,5-1 mg/kg); folosiți doze mai mici dacă pacientul nu ia diuretice în mod cronic.
   c. Nitroglicerină (sublingual 0,4 mg x 3 la 5minute) urmată de 5-10 μg/minut i.v. dacă este necesar.
   d. Morfină 2-4 mg i.v. (în mod repetat); evaluați frecvent pentru hipotensiune arterială sau depresie respiratorie; naloxonul ar trebui să fie la îndemână pentru a inversa efectele morfinei dacă este necesar.

e. Dacă pacientul este hipertensiv sau în cazul debutului IM acut odată cu insuficiența cardiacă, luați în calcul administrarea unui inhibitor ECA.

f. Luați în considerare nesiritidul (2 μg/kgcorp bolus i.v. urmat de 0,01 μg/kgcorp pe minut) în cazul simptomelor refractare – nu folosiți în cazul IM sau al șocului cardiogenic.

3. Agenții inotropi sunt recomandați în edemul pulmonar cardiogenic și în cazul disfuncției ventriculare stângi: dopamină, dobutamină, milrinonă (vezi Cap. 12).
4. Cauzele precipitante ale edemului pulmonar cardiogenic (Tabelul 14-1) ar trebui să fie identificate și tratate, în special aritmiile sau infecțiile acute. În cazul edemului pulmonar refractar asociat cu o ischemie cardiacă persistentă, revascularizarea coronariană timpurie ar putea salva viața pacientului. Pentru edemul pulmonar necardiogen, identificați și tratați/înlăturați cauza (Tabelul 14-2).

Pentru mai multe informații, vezi Schwartzstein R. M.: Dyspnea, cap. 33, p. 277; și Hochman J. S., Ingbar D.: Cardiogenic Shock and Pulmonary Edema, cap. 272, p. 2232, în HPIM-18.

CAPITOLUL 15

Sindromul de detresă respiratorie acută

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) apare rapid și include dispnee severă, infiltrat pulmonar difuz și hipoxemie; de obicei, provoacă insuficiență pulmonară. Criteriile cheie de diagnosticare pentru ARDS includ: (1) infiltrat pulmonar bilateral difuz, care apare pe radiografia toracică; (2) P_{aO2} (presiunea arterială parțială a oxigenului în mmHg)/F_{IO2} (fracția de O_2 inspirat) mai mică sau egală cu 200 mmHg; și (3) absența presiunii atriale stângi crescute (presiunea capilară pulmonară mai mică sau egală cu 18 mmHg). Leziunea pulmonară acută este un sindrom cu legătură, dar mai mai ușor, cu hipoxemie mai puțin profundă (P_{aO2}/FIO2 mai mică sau egală cu 300 mmHg), care poate evolua în ARDS. Deși mai multe afecțiuni medicale și chirurgicale pot provoca ARDS, majoritatea cazurilor (> 80%) apar ca rezultat al septicemiei, al pneumoniei bacteriene, al traumatismelor, al transfuziilor multiple, al aspirației acidului gastric și al supradozării medicamentoase. Indivizii cu mai mult de un factor precipitant au un risc mai ridicat de a dezvolta ARDS. Alți factori de risc includ: vârsta înaintată, abuzul cronic de alcool și severitatea generală a unei boli cronice.

EVOLUȚIA CLINICĂ ȘI PATOFIZIOLOGIA

Există trei faze ale evoluției naturale a ARDS:

1. *Faza exsudativă* – caracterizată prin edem alveolar și inflamație leucocitică, cu dezvoltarea ulterioară a membranelor hialine ca urmare a leziunilor alveolare

difuze. Edemul alveolar este cel mai evident în zonele dependente ale plămânilor; acest lucru provoacă atelectazie și complianță redusă a plămânului. Apar hipoxemie, tahipnee și dispnee progresivă, iar creșterea spațiului pulmonar mort poate duce și la hipercapnie. Radiografia toracică arată opacități alveolare difuze și interstițiale bilaterale. Diagnosticul diferențial este larg, dar etiologiile alternative frecvente care ar trebui luate în considerare sunt: edemul pulmonar cardiogenic, penumonia și hemoragia alveolară. Spre deosebire de edemul pulmonar cardiogenic, radiografia pulmonară în ARDS rareori prezintă cardiomegalie, revărsate pleurale sau redistribuire vasculară pulmonară. Durata fazei exsudative este în mod normal de până la 7 zile și are debutul în primele 12-36 de ore de la acțiunea factorului declanșator.

2. *Faza proliferativă* – această fază durează în general aproximativ între ziua 7 și ziua 21 după acțiunea factorului declanșator. Deși majoritatea pacienților se recuperează, în unele cazuri se vor dezvolta leziune pulmonară progresivă și semne de fibroză pulmonară. Chiar și printre pacienții care prezintă ameliorare rapidă, în această fază persistă dispneea și hipoxemia.
3. *Faza fibrotică* – deși majoritatea pacienților se recuperează în 3-4 săptămâni de la leziunea pulmonară inițială, unii suferă de fibroză progresivă, având nevoie de ventilație de susținere prelungită și/sau O_2 suplimentar. În timpul acestei faze se poate constata un risc crescut de pneumotorax, reducere a complianței pulmonare și creșterea spațiului pulmonar mort.

TRATAMENT ARDS

Progresul realizat recent în terapie pune accentul pe importanța îngrijirii generale a pacienților cu ARDS pe lângă strategiile protective de ventilație. Îngrijirea generală necesită tratamentul problemei medicale sau chirurgicale care a cauzat leziunea pulmonară, minimizarea complicațiilor iatrogene (de exemplu, în legătură cu procedurile realizate), profilaxie pentru prevenirea tromboembolismului venos și a hemoragiei GI, tratamentul prompt al infecțiilor și suport nutrițional adecvat. Un algoritm pentru tratamentul inițial al ARDS este prezentat în Fig. 15-1.

SUPORT RESPIRATOR MECANIC Pacienții cu ARDS necesită în mod normal susținere respiratorie mecanică cauzată de hipoxemiei și efortul crescut necesitat de respirație. O considerabilă creștere a rezultatelor pozitive ale tratamentului ARDS a apărut odată cu realizarea că supradistensia plamânilor asociată cu folosirea ventilatoarelor mecanice cu presiune pozitivă poate exacerba leziunea pulmonară, provocând sau agravând ARDS. Recomandările curente de ventilație limitează distensia alveolară, dar mențin oxigenarea tisulară potrivită.

A fost arătat clar că volumul curent (tidal) redus (mai puțin sau egal cu 6 mL/kgcorp estimat) produce o rată redusă a mortalității în comparație cu volumul curent mai crescute (12 mL/ kgcorp estimat). În cazul ARDS, colapsul alveolar poate fi cauzat de acumularea de lichid la nivel alveolar/interstițial și pierderea surfactantului, agravând astfel hipoxemia. Din aceste motive, volume curente reduse sunt combinate cu folosirea de PEEP la niveluri care tind să minimizeze colapsul alveolar și ating oxigenare adecvată cu valoarea cea mai redusă a F_{IO2}. Folosirea de niveluri PEEP mai mari decât necesar pentru optimizarea oxigenării nu a fost dovedită a oferi vreun beneficiu.

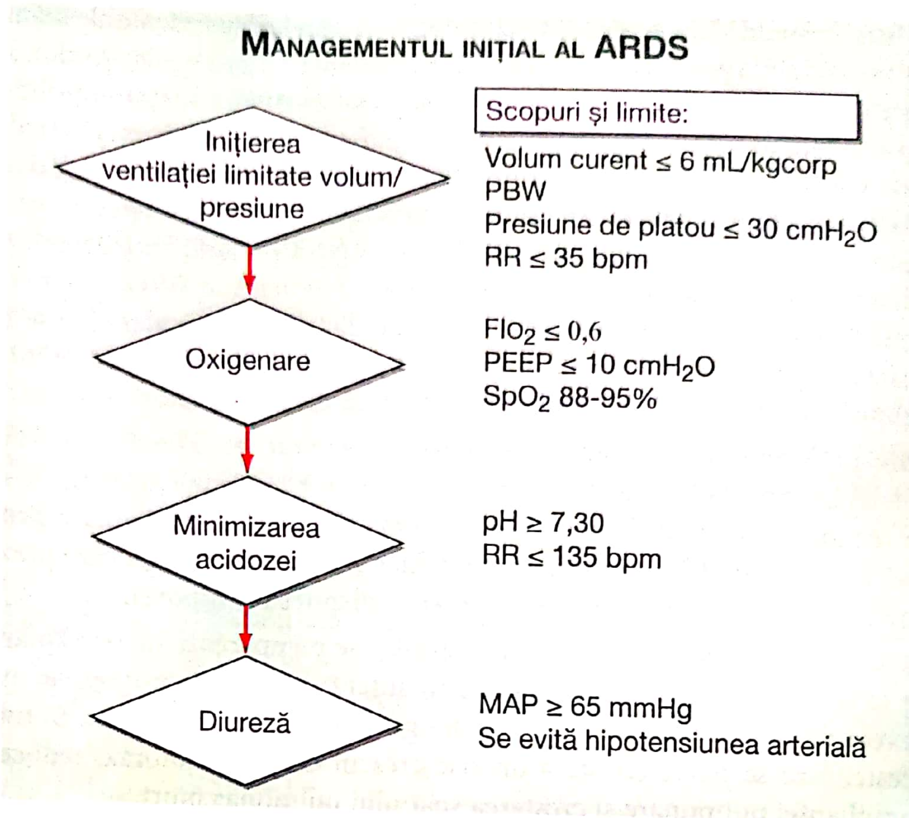


FIGURA 15-1 Algoritm pentru managementul inițial al ARDS. Studiile clinice au arătat scopurile terapeutice bazate pe dovezi pentru abordarea pas cu pas a ventilației mecanice timpurii, a oxigenării, a corectării acidozei și a diurezei la pacienții în stare critică prezentând ARDS.

Măsurarea presiunii esofagiene pentru estimarea presiunii transpulmonare ar putea ajuta la identificarea nivelului potrivit al PEEP. Alte tehnici care ar putea îmbunătăți oxigenarea și în același timp să limiteze distensia alveolară includ extinderea timpului de inspirație la un ventilator (ventilație cu raport invers) și plasarea pacientului în clinostatism, cu fața în jos. Cu toate acestea, aceste abordări nu au niciun beneficiu dovedit în reducerea mortalității ca urmare a ARDS.

TERAPII AUXILIARE Pacienții cu ARDS au permeabilitatea vasculară pulmonară crescută, care duce la edem interstițial și alveolar. Din acest motiv ar trebui să li se administreze lichide i.v. doar dacă este nevoie pentru a atinge randamentul cardiac și presiunea arterială adecvate. Nu există în prezent dovezi convingătoare care să susțină folosirea de glucocorticoizi sau oxid nitric în ARDS.

REZULTATE

Mortalitatea ca urmare a ARDS a scăzut odată cu îmbunătățirea îngrijirii generale și cu introducerea ventilației cu volum curent redus. Mortalitatea în momentul de față ca urmare a ARDS este de 26-44%, majoritatea deceselor fiind cauzate de septicemie și insuficiența de organe nepulmonare. Riscul crescut de mortalitate în urma ARDS este asociat cu vârsta înaintată, disfuncțiile preexistente de organ (de exemplu, insuficiență hepatică cronică, abuzul cronic de

alcool, imunosupresia cronică și boala cronică renală) și leziunilor directe ale plămânilor (de exemplu, pneumonie, contuzie pulmonară și aspirație pulmonară) în comparație cu leziuni pulmonare indirecte(de exemplu, septicemie, traumatism și pancreatită). Majoritatea pacienților care supraviețuiesc ARDS nu au probleme pulmonare semnificative pe termen lung.

Pentru mai multe informații, vezi Levy B. D., Choi A. M. K.: Acute Respiratory Distress Syndrome, cap. 268, p. 2205, în HPIM-18.

CAPITOLUL 16

Insuficiența respiratorie

DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAEA INSUFICIENȚEI RESPIRATORII

Insuficiența respiratorie este definită ca tulburarea schimbului de gaze din cauza unor probleme la unul sau mai multe componente ale sistemului respirator.

Există două tipuri principale de insuficiență respiratorie acută: hipoxemică și hipercapnică. Insuficiența respiratorie hipoxemică este definită prin valori ale saturației arteriale a O_2 < 90%, în timp ce fracția O_2 inspirat > 0,6. Insuficiența respiratorie acută hipoxemică poate apărea ca urmare a pneumoniei, a edemului pulmonar (cardiogenic sau necardiogenic) și a hemoragiilor alveolare. Hipoxemia apare în urma nepotrivirii dintre ventilație și perfuzie și a șuntului intrapulmonar.

Insuficiența respiratorie hipercapnică este caracterizată prin acidoză respiratorie cu pH < 7,3. Insuficiența respiratorie hipercapnică apare în urma scăderii volumului ventilat pe minut sau/și creșterea spațiului mort fiziologic. Afecțiunile asociate frecvent cu insuficiența respiratorie hipercarbică includ: boli neuromusculare, cum ar fi miastenia gravis și boli respiratorii asociate cu oboseala mușchilor respiratorii, cum ar fi astmul bronșic și bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC). În cazul insuficienței respiratorii hipercapnice $PaCO_2$ este de obicei > 50 mmHg. În cazul insuficienței respiratorii acute pe fond cronic, așa cum se întâmplă de multe ori în cazul agravării BPOC, s-ar putea să se observe valori mult mai mari ale $PaCO_2$. Nivelul acidozei respiratorii, statusul mintal și suferința respiratorie ale pacientului sunt indicatori mult mai buni ai nevoii pentru ventilare mecanică decât un anumit nivel al $PaCO_2$ în cazul insuficienței respiratorii acute pe fond cronic. Mai sunt luate în considerare două alte tipuri de insuficiență respiratorie: (1) insuficiență respiratorie perioperatorie asociată atelectaziei; și (2) hipoperfuzia mușchilor respiratorii asociată șocului.

TIPURI DE VENTILAȚIE MECANICĂ

Insuficiența respiratorie necesită frecvent ventilare mecanică. Există două clase generale de ventilație mecanică: ventilație neinvazivă (VNI) și ventilație mecanică convențională. VNI, administrată prin intermediul unei măști bine ermetizate nazale sau complete, este folosită în insuficiența respiratorie acută pe

fond cronic asociată cu agravarea BPOC. VNI implică în mod normal o valoare presetată de presiune pozitivă aplicată în timpul inspirației și o presiune mai scăzută aplicată pe timpul expirației; această metodă este asociată cu mai puține complicații, cum ar fi pneumonia nosocomială, decât în cazul ventilației clasice prin intermediul unei sonde endotraheale. Cu toate acestea, VNI este contraindicată în cazul stopului cardiopulmonar, al encefalopatiei severe, al hemoragiilor GI severe, al instabilității hemodinamice, al cazurilor instabile de boală arterială coronariană, al intervențiilor chirurgicale sau al traumatismelor la nivelul feței, al obstrucțiilor căilor respiratorii superioare, al inabilității de a proteja căile respiratorii și de a înlătura secrețiile.

Majoritatea pacienților cu insuficiență respiratorie acută necesită ventilație mecanică tradițională prin intermediul unui tub endotraheal cu manșon. Scopul ventilației mecanice este de a optimiza oxigenarea și, în același timp, de a evita leziunile provocate de ventilația în sine. Se folosesc mai multe tipuri de ventilație convențională; diferitele moduri sunt caracterizate printr-un declanșator (factorul pe care ventilatorul îl detectează pentru a iniția respirația mecanică); un ciclu (care determină finalul inspirației) și factori limitanți (valori specificate de operator pentru parametrii cheie care sunt monitorizați de către ventilator și nu se permite să fie depășite). Trei dintre aceste moduri frecvent folosite de ventilație mecanică sunt descrise mai jos; informații adiționale sunt oferite în Tabelul 16-1.

- Ventilație cu control asistat: declanșatorul pentru respirația mecanică este efortul inspirator al pacientului, care provoacă livrarea unei respirații sincronizate. Dacă pe perioada unui intervel predeterminat nu se detectează niciun efort, se livrează o respirație declanșată de un intervalometru. Controlul asistat are un ciclu de volum cu un volum de flux determinat de operator. Factorii limitanți includ rata respiratorie minimă, care este specificată de operator; eforturile pacientului pot duce la o rată respiratorie mai ridicată. Alți factori limitanți includ limita de presiune din căile respiratorii, care este de asemenea determinată de operator. Pentru că la fiecare efort respirator pacientul va primi o întreagă respirație de flux, tahipneea determinată de un factor nerespirator (cum ar fi durerea) poate duce la alcaloză respiratorie. La pacienții cu obstrucții ale căilor respiratorii (de exemplu, astm bronșic sau BPOC) poate apărea auto-PEEP.
- Ventilație obligatorie intermitentă sincronizată (VOIS): ca și ventilația cu control asistat, VOIS are un volum ciclic, cu factori limitanți similari. Asemeni metodei de mai sus, declanșatorul pentru o respirație mecanică poate fi efortul pacientului de a respira sau un interval specific de timp. Cu toate acestea, dacă următorul efort inspirator al pacientului apare înainte de intervalul de timp predeterminat pentru o nouă respirație obligatorie, doar efortul respirator spontan al acestuia (fără susținerea mecanică). În acest fel, numărul de respirații mecanice este limitat în metoda VOIS, permițând pacientului să își exerseze mușchii inspiratori între respirațiile asistate.
- Ventilația cu susținerea presiunii (VSP): VSP este declanșată de către efortul inspirator al pacientului. Ciclul VSP este determinat de rata fluxului respirator. Pentru că nu este oferită o anumită rată a respirației, acest mod de ventilație poate fi combinat cu VOIS pentru a asigura că o rată de respirație adecvată este realizată la pacientul cu depresie respiratorie.

Alte moduri de ventilare ar putea fi potrivite pentru situații clinice specifice; de exemplu, ventilația cu controlul presiunii este folositoare pentru stabilizarea presiunii căilor respiratorii la pacienții cu barotraumă sau în perioada postoperatorie după o intervenție chirurgicală toracică.

TABELUL 16-1 CARACTERISTICILE CLINICE ALE TIPURILOR FRECVENT UTILIZATE DE VENTILAȚIE MECANICĂ

Tip de ventilație	Variabile independente (setate de utilizator)	Variabile dependente (monitorizate de utilizator)	Declanșator/ limita ciclului	Avantaje	Dezavantaje
ACMV (ventilație obligatorie cu control asistat)	FIO_2	Presiunea respiratorie maximă Minut-ventilația	Pt/timer	Timer de rezervă	Nu este utilă pentru „înțărcare"
	Volum curent Rata ventilatorie Nivelul PEEP Fluxul inspirator maxim Limita presiunii	Presiunea de platou Raportul I/E	Limita presiunii	Sincronizare Pt-ventilator Pt controlează minut-ventilația	Alcaloză respiratorie gravă potențială
SIMV (ventilație obligatorie intermitentă sincronizată)	La fel ca mai sus	La fel ca mai sus	La fel ca mai sus	Timer-ul de rezervă este util pentru „înțărcare" Confort pentru respirațiile spontane	Nesincronizare potențială
PSV (ventilație cu susținerea presiunii)	FIO_2 Nivelul presiunii inspiratorii PEEP Limitarea presiunii	Volumul curent Rata respiratorie Minut-ventilația	Fluxul inspirator Limita presiunii	Se asigură sincronizarea Utilă pentru „înțărcare"	Fără timer de rezervă; poate determina hipoventilație
NIV (ventilație neinvazivă)	Nivelurile presiunii inspiratorii și expiratorii FIO_2	Volumul curent Rata respiratorie Raportul I/E Minut-ventilația	Limita presiunii Fluxul inspirator	Controlul pacientului	Disconfort și echimoze produse de mască Scurgerile sunt frecvente hipoventilație

Abrevieri: I/E, raport inspirație/expirație; FIO_2, O_2 inspirat; pt, pacient.

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR VENTILAȚI MECANIC

Îngrijirea generală a pacienților tratați prin ventilație mecanică este discutată în Cap. 5, împreună cu situația obișnuirii fără ventilatorul mecanic. Un tub endotraheal manșonat este folosit frecvent pentru a oferi ventilație cu presiune pozitivă cu gaze controlate. În general este recomandată o abordare ventilatorie de protecție, inclusiv următoarele elemente: (1) un volum de flux țintă de aproximativ 6 mL/kgcorp ideal; (2) se evită presiunea de platou > 30 cmH_2O; (3) se folosește cea mai redusă fracție de oxigen inspirat (F_{IO2}) pentru a menține saturația oxigenului arterial ≥ 90%; și (4) se aplică PEEP pentru a menține permeabilitatea alveolară evitând în același timp supradistensia. După ce un tub endotraheal a fost folosit o perioadă mai îndelungată, traheostomia ar trebui luată în calcul, în primul rând pentru îmbunătățirea confortului pacientului și managementul secrețiilor respiratorii. Nu există o perioadă de timp absolută pentru utilizarea metodei traheostomiei, dar pacienții la care este probabilă nevoia ventilației mecanice pentru mai mult de două saptămâni ar trebui luați în considerare pentru traheostomie.

Ca urmare a folosirii ventilației mecanice pot apărea o varietate de complicații. Barotrauma – supraextensia și leziuni ale țesutului pulmonar – apare de obicei în cazul presiunilor ridicate ale căilor respiratorii (> 50 cmH_2O). Barotrauma poate provoca pneumomediastin, emfizem subcutanat și pneumotorax; pneumotoraxul necesită în general tratament cu tub de toracostomie. Pneumonia asociată cu ventilația mecanică este o complicație majoră la pacienții intubați: patogenii frecvet întâlniți includ Pseudomonas aeruginosa și alți bacili Gram-negativi, cât și Staphyloccocus aureus.

Pentru mai multe informații, vezi Celli B. R.: Mechanical Ventilatory Support, cap. 269, p. 2210; și Kress J. P. și Hall J. B.: Approach of the Patient With Critical Illness, cap. 267, p. 2196, în HPIM-18.

CAPITOLUL 17

Starea de confuzie, de obnubilare și coma

ABORDAREA PACIENTULUI — Tulburări ale stării de conștiență

Tulburările stării de conștiență sunt frecvente; acestea întotdeauna semnalează o afecțiune a sistemului nervos. Evaluarea pacientului ar trebui să determine dacă există o modificare a nivelului de conștiență (amețeală, stupoare, comă) și/sau a conținutului conștienței (confuzie, perseverență, halucinații). *Confuzia* reprezintă lipsa clarității gândirii asociată cu neatenție; *delirul* este termenul folosit pentru a descrie o stare acută de confuzie; *obnubilarea* este o stare în care sunt necesari stimuli puternici pentru a provoca un răspuns; *coma* este o stare în care nu există răspuns la stimuli. Pacienții aflați în astfel de stări sunt grav bolnavi și trebuie să se evalueze factorii etiologici (Tabelele 17-1 și 17-2).

TABELUL 17-1 ETIOLOGII FRECVENTE ALE DELIRULUI

Toxine
Medicamente, în special cele cu proprietăți anticolinergice
Abuz de droguri: intoxicația și sevrajul la alcool, opiacee, ecstasy, LSD, GHB, PCP, ketamină, cocaină
Toxice: substanțe inhalatorii, monoxid de carbon, etilen glicol, pesticide
Tulburări metabolice
Tulburări electrolitice: hipoglicemie, hiperglicemie, hiponatremie, hipernatremie, hipocalcemie, hipercalcemie, hipomagneziemie
Hipo- și hipertermia
Insuficiența pulmonară: hipoxemie și hipercarbie
Insuficiența hepatică/encefalopatia hepatică
Insuficiența renală/uremia
Insuficiența cardiacă
Deficiența de vitamine: B_{12}, tiamină, acid folic, niacină
Deshidratarea și malnutriția
Anemia
Infecții
Infecții sistemice: infecții de tract urinăr, pneumonia, infecții cutanate și ale țesuturilor moi, septicemia
Infecții SNC: meningita, encefalita, abcesul erebral
Afecțiuni endocrine
Hipertiroidie, hipotiroidie
Hiperparatiroidie
Insuficiență suprarenaliană
Afecțiuni cerebrovasculare
Hipoperfuzie globală
Encefalopatie hipertensivă
Accidente vasculare ischemice focale și hemoragice: în special leziuni parietale nedominante și talamice
Afecțiuni autoimune
Vasculita SNC
Lupus cerebral
Afecțiuni legate de epilepsie
Status epileptic neconvulsiv
Convulsii intermitente cu status postictal prelungit
Afecțiuni neoplazice
Metastaze cerebrale difuze
Gliomatoză cerebrală

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 17-1 ETIOLOGII FRECVENTE ALE DELIRULUI (CONTINUARE)
Meningită carcinomatoasă
Spitalizare
Delir din stadiul terminal al vieții

Abrevieri: GHB, gama-hidroxibutirat; LSD, dietilamina acidului lisergic; PCP, fenilciclidină; SNC, sistem nervos central.

DELIRUL

Delirul este un diagnostic clinic realizat la patul pacientulu; sunt necesare o anamneză miuțioasăă și examinare fizică, cu atenție sporită acordată etiologiilor frecvente ale delirulu, în special toxine și afecțiuni metabolice. Obsevarea pacientului va scoate, în general, la iveală o stare alterată de conștiență sau un deficit de atenție. Atenția poate fi evaluată printr-un test simplu de numărare înainte – pacienții sunt rugați să repete șiruri de cifre din ce în ce mai lungi, începând cu două cifre; cu excepția cazurilor în care există probleme auditive sau bariere de limbaj, orice problemă apărută cu un șir de patru sau mai puține cifre este considerată un deficit de atenție. Delirul este în general neidentificat, în special la pacienții care prezintă o stare generală liniștită, hipoactivă.

O abordare eficientă din punctul de vedere al costului este ca anamneza și examinarea fizică să ghideze decizia realizării de teste suplimentare. Nu există un singur algoritm care să se potrivească pentru toți pacienții din cauza numărului mare de etiologii posibile, dar o abordare treptată este prezentată în Tabelul 17-2.

Managementul pacienților cu delir începe cu tratamentul factorilor declanșatori subiacenți (de exemplu, pacienților cu infecții sistemice ar trebui să li se administreze antibioticele potrivite, iar tulburările electrolitice să fie corectate în mod potrivit). Metode relativ simple de îngrijire de susținere pot fi foarte eficiente, cum ar fi reorientarea în mod frecvent realizată de către personal, păstrarea ciclului somn-veghe și încercarea, pe cât posibil, de simulare a mediului de acasă. Folosirea de substanțe medicamentoase pentru controlul pacientului nu face decât să amplifice delirul și nu ar trebui folosite decât pentru protejarea pacientului sau a personalului în caz de potențială amenințare; tratamentul folosit în general este cel cu medicamente antipsihotice în doze reduse.

COMA (VEZI TABELUL 17-3)

Pentru că starea de comă necesită atenție imediată, medicul trebuie să aibă o abordare organizată. Aproape toate cazurile de comă pot avea identificate ca sursă anomalii ale emisferelor cerebrale bilaterale sau activitate redusă a sistemului reticular de activare din trunchiul cerebral.

Anamneză

Pacientul ar trebui trezit, dacă este posibil, și întrebat în ceea ce privește folosirea de insulină, narcotice, anticoagulante, alte medicamente eliberate cu rețetă, tendința de sinucidere, traumatisme recente, cefalee, epilepsie, probleme medicale semnificative și simptome care au precedat starea de comă. Martorii și membrii familiei ar trebui să fie chestionați, deseori la telefon. Un istoric de episoade de cefalee apărute brusc și urmate de pierderea cunoștinței sugerează hemoragii intracraniene; dacă anterior pacientul a prezentat vertij, greață, ataxie, pierderea sensibilității pe o parte a corpului, poate fi vorba de insuficiență bazilară; durerea toracică, palpitațiile și leșinul sugerează o cauză cardiovasculară.

TABELUL 17-2 EVALUAREA PAS CU PAS A PACIENTULUI CU DELIR

Evaluarea inițială
Anamneză cu atenție specială acordată medicației (inclusiv medicamente eliberate fără rețetă și suplimentele din plante)
Examinare fizică generală și neurologică
Hemoleucogramă completă
Testarea electroliților, incluzând calciu, magneziu, fosfor
Teste funcționale hepatice, inclusiv albumina
Teste funcționale renale
Primul nivel de evaluare mai departe în funcție de evaluarea inițială
Screening pentru infecții sistemice
Sumar de urină și urocultură
Radiografie toracică
Hemoculturi
Electrocardiogramă
Gaze arteriale sangvine
Screening toxicologic seric și/sau urinar (efectuat timpuriu la persoanele tinere)
Examinare imagistică cerebrală: RMN cu difuzie sau gadoliniu (de preferat) sau CT
Suspiciune de infecție SNC: puncție lombară după examinarea imagistică a creierului
Suspiciune de etiologie legată de epilepsie: electroencefalogramă (EEG) (dacă suspiciunea este mare, se efectuează imediat)
Al doilea nivel de evaluare
Nivelurile vitaminelor: B_{12}, acid folic, tiamină
Teste endocrinologice: hormonul de stimulare tiroidiană (TSH) și T_4 liber; cortizol
Amoniac seric
Viteza de sedimentare a hematiilor
Serologie autoinună: anticorpi antinucleari (ANA), nivelul complementului; p-ANCA, c-ANCA
Serologie pentru infecții: reagină plasmină rapidă (RPR); dacă există suspiciune înaltă, se fac teste serologice pentru infecții și infestații fungice; anticorpi antiHIV
Puncție lombară (dacă nu a fost efectuată încă)
RMN cerebral cu sau fără gadoliniu (dacă nu a fost efectuată încă)

Abrevieri: c-ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofilici citoplasmatici; p-ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofilici perinucleari.

Evaluarea imediată

Problemele respiratorii și cardiovasculare acute ar trebui să fie abordate înainte de evaluarea neurologică. Ar trebui evaluate semnele vitale și inițiat tratamentul de susținere potrivit. Dacă etiologia comei nu este imediat evidentă ar trebui administrate tiamină, glucoză și naloxonă. Ar trebui recoltat sânge pentru

TABELUL 17-3 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL COMEI

1. Afecțiuni care nu determină semne neurologice focale sau de lateralizare, de obicei cu funcții cerebrale normale: CT și conținutul celular al LCR sunt normale
   a. Intoxicații: alcool, sedative, opiacee etc.
   b. Tulburări metabolice: anoxia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, acidoză diabet, hiperglicemiă hiperosmolarănecetozică, hipoglicemia, uremia, coma hepatică, hipercapneea, criza addisoniană, hipo- și hipertiroidia, deficiența nutrițională profundă
   c. Infecții sistemice severe: pneumonie, septicemie, febrătifoidă, malarie, sindrom Waterhouse- Friderichsen
   d. Șocul de orice etiologie
   e. Status postconvulsiv, status postepileptic, epilepsie subclinică
   f. Encefalopatie hipertensivă, eclampsie
   g. Hiper- și hipotermie severe
   h. Contuzii
   i. Hidrocefalie acută
2. Afecțiuni care determină iritație meningeală cu sau fără febră și cu exces de leucocite sau hematii în LCR, de obicei cu sau fără semne cerebrale sau de trunchi cerebral focale sau de lateralizare; CT sau RMN nu arată leziuni de masă
   a. Hemoragie subarahnoidiană prin ruperea unui anevrism, malformație arteriovenoasă, traumatism
   b. Meningită bacteriană acută
   c. Encefalită virală
   d. Altele: embolie grăsoasă, embolie colesterolică, meningită carcinomatoasă și limfomatoasă etc.
3. Afecțiuni care determină semne focale de trunchi cerebral sau cerebrale de lateralizare, cu sau fără modificări ale LCR; CT și RMN anormale
   a. Hemoragie (ganglioni bazali, talamus) sau infarct (teritoriul arterei cerebrale mijlocii) la nivelul unei emisfere cerebrale, cu compresie secundară de trunchi cerebral
   b. Infarct de trunchi cerebral cauzat de tromboza sau embolia arterei bazilare
   c. Abces cerebral, empiem subdural
   d. Hemoragie epidural și subdural, contuzie cerebrală
   e. Tumoră cerebrală cu edem înconjurător
   f. Hemoragie și infarct cerebelar sau pontin
   g. Leziune cerebrală traumatică extinsă
   h. Comă metabolică (vezi mai sus) cu leziune focală preexistentă
   i. Alte afecțiuni: tromboză de venă corticală, encefalita herpetică, emboli cerebrali multipli din cauza endocarditei bacteriene, leucoencefalita hemoragică acută, encefalomielita acută diseminată (postinfecțioasă),m purpura trombocitopenică trombotică, vasculita cerebrală, gliomatoza cerebrală, apoplexia pituitarălimfomul intravascular etc.

Abrevieri: LCR, lichid cefalorahidian.

a se determina glicemia, electroliții, calciul și funcțiile renală (uree, creatinina) și hepatică (amoniu, transaminaze); testați, de asemenea, și pentru prezența de alcool sau alte toxine, și obțineți culturi în cazul în care este suspectată prezența unei infecții. La pacienții cu afecțiuni pulmonare sau acido-bazice este de ajutor analiza gazelor arteriale sangvine. Febra, în special cu prezența peteșiilor, sugerează meningită. Examinarea LCR este esențială pentru diagnosticarea meningitei și a encefalitei; puncția lombară nu ar trebui amânată dacă există suspiciunea de meningită, dar ar trebui realizată mai întâi o scanare CT pentru a exclude o leziune de masă. Se poate începe tratamentul empiric cu antibiotice și glucocorticoizi pentru meningită până la obținerea rezultatelor testului LCR. Febra în combinație cu piele uscată sugerează șoc termic sau intoxicație cu anticolinergice. Hipotermia sugerează mixedem, intoxiacție, septicemie, hipoglicemie sau expunere la temperatură scăzută. Hipertensiunea arterială considerabilă apare odată cu creșterea presiunii intracaniene și encefalopatia hipertensivă.

Examinarea neurologică

Concentrați-vă pe a stabili care este nivelul funcțional cel mai bun al pacientului și pe identificarea de semne care permit stabilirea unui diagnostic. La pacientul comatos ar trebui evaluate funcțiile motorii și senzoriale prin testarea răspunsurilor reflexe la stimuli nocivi; notați cu atenție orice răspuns asimetric, care ar putea sugera o leziune focală. Miocloniile multifocale indică probabilitatea unei afecțiuni metabolice; contracțiile intermitente s-ar putea să fie singurele semne ale unei convulsii

Responsivitate

Pentru a determina starea de sensibilitate și orice asimetrie a funcțiilor senzoriale sau motorii se aplică stimuli de intensitate graduală. Răspunsul motor poate fi voit sau reflex. Flexia spontană a coatelor cu extensia picioarelor, denumită *decorticare*, acompaniază leziuni severe ale emisferei contralaterale localizate deasupra mezencefalului. Rotația internă a brațelor cu extensia coatelor, a mâinilor și a picioarelor, denumită *decerebrare*, sugerează leziuni la nivelul mezencefalului sau al diencefalului. Aceste reflexe posturale apar în stări encefalopatice profunde.

Semne pupilare

La pacienții în comă pupilele egale, rotunde și reactive exclud leziuni ale mezencefalului și sugerează o anomalie metabolică. Pupilele contractate apar în cazurile de supradoză (cu excepția meperidinei, când pupilele sunt medii ca dilatație), leziune pontină, hidrocefalie sau hemoragie la nivelul talamusului; răspunsul la tratamentul cu naloxonă și prezența mișcărilor oculare reflexe (de obicei intacte în cazul supradozei) pot face diferența între acestea. O dilatație unilaterală, de obicei ovală și slab reactivă a pupilelor este provocată de o leziune a mezencefalului sau compresie a celui de al treilea nerv cranian, așa cum se întâmplă în cazul herniei transtentoriale. Pupile bilateral dilatate, nereactive indică leziune bilaterală severă a mezencefalului, supradoză cu substanțe anticolinergice sau traumatisme oculare.

Mișcări oculare

Se examinează mișcările oculare spontane și reflexe. Divergența orizontală intermitentă apare în stările de amețeală. Mișcări lente, orizontale, sugerează o afecțiune a ambelor emisfere. Deviația conjugată a ochilor într-o parte indică

afectarea punţii lui Varolio de partea opusă sau o leziune în lobul frontal de aceeaşi parte („ochii privesc către leziunea emisferică şi departe de leziunea trunchiului cerebral"). Un ochi abdus în repaus cu alterarea capacităţii ochiului de a reveni lateral indică o leziune la nivelul celui de-al şaselea nerv cranian (abducens), frecventă în creşterea presiunii intracraniene sau lezării pontine. Un ochi abdus în repaus, adeseori însoţit de dilatare pupilară areactivă şi care nu poate fi addus complet indică disfuncţia nervului al treilea cranian, de exemplu în hernierea transtentorială. Separarea verticală a axelor oculare (deviaţie oblică) rezultă în cazul unor leziuni pontine sau cerebeloase. Manevra „ochilor de păpuşă" (reflexul oculocefalic) şi inducerea mişcărilor oculare prin stimularea calorică (cu rece) a aparatului vestibular permit diagnosticarea paraliziei de nervi cranieni la pacienţii care nu îşi mişcă în mod intenţionat ochii. Manevra „ochilor de păpuşă" se face prin observarea mişcărilor ochilor ca răspuns la rotaţia laterală a capului (nu se efectuează la pacienţii cu posibile leziuni la nivelul gâtului); mişcările conjugate ale ochilor apar în lezarea ambelor emisfere cerebrale. La pacienţii comatoşi cu funcţie intactăa trunchiului cerebral, ridicarea capului la 60^0 şi irigarea cu apă rece a conductului auditiv extern produc deviaţia tonică a privirii de partea urechii irigate („energie rece"). La pacienţii conştienţi, cauzează nistagmus, vertij şi greaţă.

Tipare respiratorii

Tiparele respiratorii pot sugerea localizarea leziunii neurologice. Respiraţia Cheyne-Stokes (periodică) apare în leziuni ale ambelor emisfere şi este frecventă în encefalopatiile metabolice. Tiparele respiratorii compuse din dispnee sau alte tipuri de respiraţii neregulate indică o leziune la nivelul trunchiului cerebral inferior; aceşti pacienţi necesită în general intubare şi susţinere prin ventilaţie asistată.

Examinarea radiologică

Leziunile care determină creşterea presiunii intracraniene provoacă în general şi pierderea stării de conoştienţă. Rezultatele CT-ului sau ale RMN-ului cerebral prezintă anomalii în caz de comă, dar s-ar putea să nu fie utile diagnosticului final; în timpul de aşteptare al rezultatelor acestor teste nu trebuie amânat debutul tratamentelor adecvate. Pacienţii cu probleme ale stării de conoştienţă din cauza presiunii intracraniene crescute pot avea o stare care se deteriorează rapid; pentru confirmarea prezenţei efectului de masă şi ghidarea decompresiei pe cale chirurgicală este necesară CT de urgenţă. La unii pacienţi cu hemoragie subarahnoidiană CT poate apărea normală; diagnosticul se bazează în acest caz pe anamneză combinată cu prezenţa hematiilor sau xantocromie în LCR. Pentru determinarea accidentului vascular cerebral la nivelul arterelor bazilare ca etiologie a comei la pacienţii cu semne de afectare a trunchiului cerebral s-ar putea să fie necesare realizarea CT, a RMN sau a angiografiei clasice. EEG este utilă în tulburările metabolice sau induse de medicamente, dar are rareori valoare diagnostică; excepţiile sunt cazurile de convulsii sau encefalită herpetică.

MOARTEA CEREBRALĂ

Moartea cerebrală apare ca urmare a încetării totale a funcţiilor cerebrale în vreme ce unele funcţii somatice sunt menţinute pe cale artificială, iar inima continuă să funcţioneze. Este echivalentă din punct de vedere legal şi etic cu moartea cardiorespiratorie. Pacientul nu răspunde la nicio formă de stimulare (distrugere corticală extinsă), reflexele de trunchi cerebral sunt absente (leziuni globale ale trunchiului cerebral) şi este prezentă apneea completă (distrugerea bulbului

rahidian). Demonstrația apneei necesită ca P_{CO2} să fie suficient de ridicată pentru a stimula respirația, în vreme ce P_{O2} și presiunea arterială sunt menținute. EEG este izoelectrică. Absența reflexelor tendinoase profunde nu este necesară pentru că măduva spinării poate rămâne funcțională. Trebuie acordată îngrijire specială pentru a exclude toxicitatea medicamentoasă și hipotermia înainte de stabilirea diagnosticului de moarte cerebrală. Diagnosticul ar trebui stabilit doar dacă starea persistă pe o perioadă stabilită, în general 6-24 de ore..

Pentru mai multe informații, vezi Josephson S. A., Miller B. L.: Confusion and Delirium, cap. 25, p.196, în HPIM-18, și Ropper A. H.: Coma, cap. 274, p. 2247, în HPIM-18.

CAPITOLUL 18
Accidentul vascular cerebral

Accidentul vascular cerebral (AVC) se c aracterizează prin debutul brusc al unui deficit neurologic din cauza unui mecanism vascular: 85% dintre AVC sunt ischemice; 15% sunt hemoragii primare [subarahnoidiene (Cap. 19) și intraparenchimatoase]. Un deficit ischemic care se rezolvă rapid este denumit *atac ischemic tranzitoriu* (AIT); în general, limita folosită ca delimitare între AIT și AVC,m indiferent dacă a apărut sau nu un nou infarct, edste de 24 de ore, deși majoritatea AIT durează între 5 și 15 minute. Noi definiții propuse recent clasifică toate infarctele creierului ca AVC indiferent de durata simptomelor. AVC este principala cauză a handicapurilor neurologice la adulți; anual se produc în SUA 200 000 de decese. Se pot face multe lucruri pentru limitarea morbidității și a mortalității prin prevenție și intervenție acută.

FIZIOPATOLOGIE

Accidentul vascular cerebral ischemic este cel mai frecvent cauzat de ocluzia embolică a vaserlor cerebrale de calibru mare; sursa embolilor este reprezentată de leziuni la nivelul cordului, al arcului aortic sau al altor locații arteriale, cum ar fi carotida. Leziuni ischemice mici, profunde sunt cel mai des legate de boala intrinsecă a vaselor mici (accident vascular lacunar). Accidentele vasculare cu volum redus sunt întâlnite în stenoză proximală severă și colaterale inadecvate provocate de episoade hipotensive sistemice. Hemoragiile sunt cel mai frecvent cauzate de rupturi ale unui anevrism sau ale vaselor mici din țesutul cerebral. Variabilitatea în recuperarea post-AVC este influențată de vasele colaterale, presiunea arterială, locul specific și mecanismul de ocluzie a vasului; dacă circuilația sângelui este restaurată înainte de moartea celulară semnificativă, s-ar putea ca pacientul să prezinte doar simptome trecătoare, de exemplu un AIT.

MANIFESTĂRI CLINICE

AVC ischemic

Debutul abrupt și dramatic al simptomelor neurologice este tipic pentru accidentul vascular cerebral ischemic. Se poate ca pacientul să nu solicite ajutor medical pentru că rareori resimte durere și s-ar putea să nu poată aprecia

că ceva este în neregulă (*anosognosia*). Simptomele reflecă teritoriul vascular implicat (Tabelul 18-1). Orbirea unilaterală trecătoare (amaurosis fugax) este o formă specifică de AIT cauzat de ischemia retinei; pacienții descriu o umbră care se lasă asupra câmpului vizual.

TABELUL 18-1 LOCALIZAREA ANATOMICĂ ÎN CAZUL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL

Semne și simptome
Emisfera cerebrală, aspect lateral (a. cerebrală mediană)
Hemipareză
Deficit hemisenzorial
Afazie motorie (Broca) – vorbire ezitantă cu dificultătăți în găsirea cuvintelor, dar păstrarea înțelegerii
Afazie senzorială (Wernicke) – anomie, probleme de înțelegere, vorbire în jargon
Neatenție unilaterală, apraxie
Hemianopie omonimă sau anopie în cadranul inferior
Privire fixă cu ochii deviați către partea cu leziunea
Emisfera cerebrală, aspect medial (a. cerebrală anterioară)
Paralizia membrului inferior, cu sau fără paralizia brațului
Pierdere senzorială corticală la nivelul piciorului
Reflexe de apucare și de supt
Incontinență urinară
Apraxia mersului
Emisfera cerebală, aspect posterior (a. cerebrală posterioară)
Hemianopie omonimă
Orbire corticală
Deficit de memorie
Pierdere senzorială densă, durere spontană, disestezie, coreoatetoză
Trunchi cerebral, mezencefal (a. cerebrală posterioară)
Paralizia perechii a treia de nervi cranieni și hemiplegie controlaterală
Paralizie/pareză a mișcării verticale oculare
Nistagmus convergent, dezorientare
Trunchi cerebral, joncțiune pontomedulară (a. bazilară)
Paralizie facială
Pareza mișcării de abducție a ochiului
Pareza privirii conjugate
Deficit senzorial hemifacial
Sindromul Horner

TABELUL 18-1 LOCALIZAREA ANATOMICĂ ÎN CAZUL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL (CONTINUARE)

Trunchi cerebral, joncțiune pontomedulară (a. bazilară)
Diminuarea durerii și a sensibilității termice pe jumătate din corp (+/- la nivelul feței)
Ataxie
Trunchi cerebral, măduva laterală (a. vertebrală)
Vertij, nistagmus
Sindromul Horner (mioză, ptoză, reducerea transpirației)
Ataxie, cădere pe partea cu leziunea
Diminuarea durerii și a sensibilității termice pe jumătate din corp (+/- la nivelul feței)

Sindroame lacunare (accident vascular al vaselor mici)

Cele mai frecvente sunt:

- Hemipareză motorie pură a feței, a brațului și a piciorului (capsula internă sau puntea lui Varolio).
- Accident vascular cerebral pur senzorial (talamus ventral).
- Hemipareză ataxică (punte sau capsula internă).
- Disartrie – mâini stângace (punte sau genunchiul capsulei interne).

Hemoragie intracraniană

În unele cazuri apar vărsături și amețeala, iar în aproximativ jumătate dintre cazuri apare cefaleea. Semnele și simptomele nu se rezumă la un singur teritoriu vascular. Etiologiile sunt diverse, dar cea legată de hipertensiune este cel mai frecvent întâlnită (Tabelul 18-2). Hemoragiile hipertensive apar, în general, în următoarele locații:

- Putamen: semipareză controlaterală, adeseori cu hemianopie omonimă.
- Talamus: hemipareză cu deficit senzorial proeminent.
- Puntea lui Varolio: tetraplegie, pupile punctiforme, afectarea mișcărilor oculare orizontale.
- Cerebel: dureri de cap, vărsături, mers ataxic.

Un deficit neurologic care evoluează treptat pe parcursul a 5-30 de minute sugerează hemoragie intracerebrală.

TRATAMENT Accidentul vascular cerebral

Principiile managementului sunt prezentate în Fig. 18-1. AVC trebuie să fie diferenţiat de afecţiuni care au aproape aceleaşi manifestări, incluzând convulsiile, migrena, tumorile şi afecţiunile metabolice.

- Imagistică. După stabilizarea iniţială, o CT fără substanţă de contrast este necesară pentru diferenţierea cazurilor ischemice de cele hemoragice. În cazul atacurilor ischemice extinse, anomaliile CT sunt în general evidente în primele câteva ore, dar infarctele mici pot fi dificil de vizualizat la CT. Angiografia CT sau RMN (CTA/RMA) şi perfuzia

TABELUL 18-2 CAUZELE HEMORAGIEI INTRACRANIENE

Cauză	Localizare	Observații
Traumatism cranian	Intraparenchimatos: lobi frontali, lob temporal anterior, subarahnoidian	Lezare prin lovitură și contralovitură în timpul decelerării cerebrale
Hemoragie hipertensivă	Putamen, globus pallidus, talamus, emisfera cerebelară, puntea lui Varolio	Hipertensiunea cronică produce hemoragie la nivelul vaselor mici (aproximativ 100 μm) din aveste regiuni
Transformarea unui infarct ischemic anterior	Ganglioni bazali, regiunile subcorticale, la nivel lobar	Apar în 1-6% dintre AVC ischemice, cu predilecție pentru infarctele emisferice extinse
Tumoră cerebrală metastatică	La nivel lobar	Cancer pulmonar, coriocarcinom, melanom, carcinom celular renal, tiroidian, mixom atrial
Coagulopatie	Oriunde	Cauză rară; asociată adesea cu AVC anterior sau o anomalie vasculară subiacentă
Droguri	Lobar, subarahnoidian	Cacaină, amfetamină, fenilpropanolamină
Malformație arteriovenoasă	Lobar, intraventricular, subarahnoidian	Riscul de sângerare este de aproximativ 2-4% pe an
Anevrism	Subarahnoidian, intraparenchimatos, rareori subdural	Forme micotice și nemicotice de anevrism
Angiopatie amiloidiană	Lobar	Boală degenerativă a vaselor intracraniene; legată de boala Alzheimer, rară la pacienții cu vârsta < 60 de ani
Angiom cavernos	Intraparenchimatos	Angioame cavernoase multiple legate de mutații ale genelor *KRIT1*, *CCM2* și *PDCD10*
Fistulă arteriovenoasă durală	Lobar, subarahnoidian	Produce sângerare prin hipertensiune venoasă
Teleangiectazii capilare	De obicei mezencefalul	Cauză rară de hemoragie

cerebrală RMN pot fi de ajutor pentru identificarea ocluziilor vasculare şi a ţesuturilor aflate sub risc de infarct. RMN cu difuzie ponderată are o sensibilitate ridicată pentru identificarea AVC ischemic, chiar şi la minute după debut.

AVC ISCHEMIC ACUT Tratamentul destinat rezolvării sau reducerii infarctului tisular includ: (1) terapie de susţinere medicală, (2) tehnici de tromboliză şi endovasculare, (3) agenţi antitrombocitari, (4) anticoagulare şi (5) neuroprotecţie.

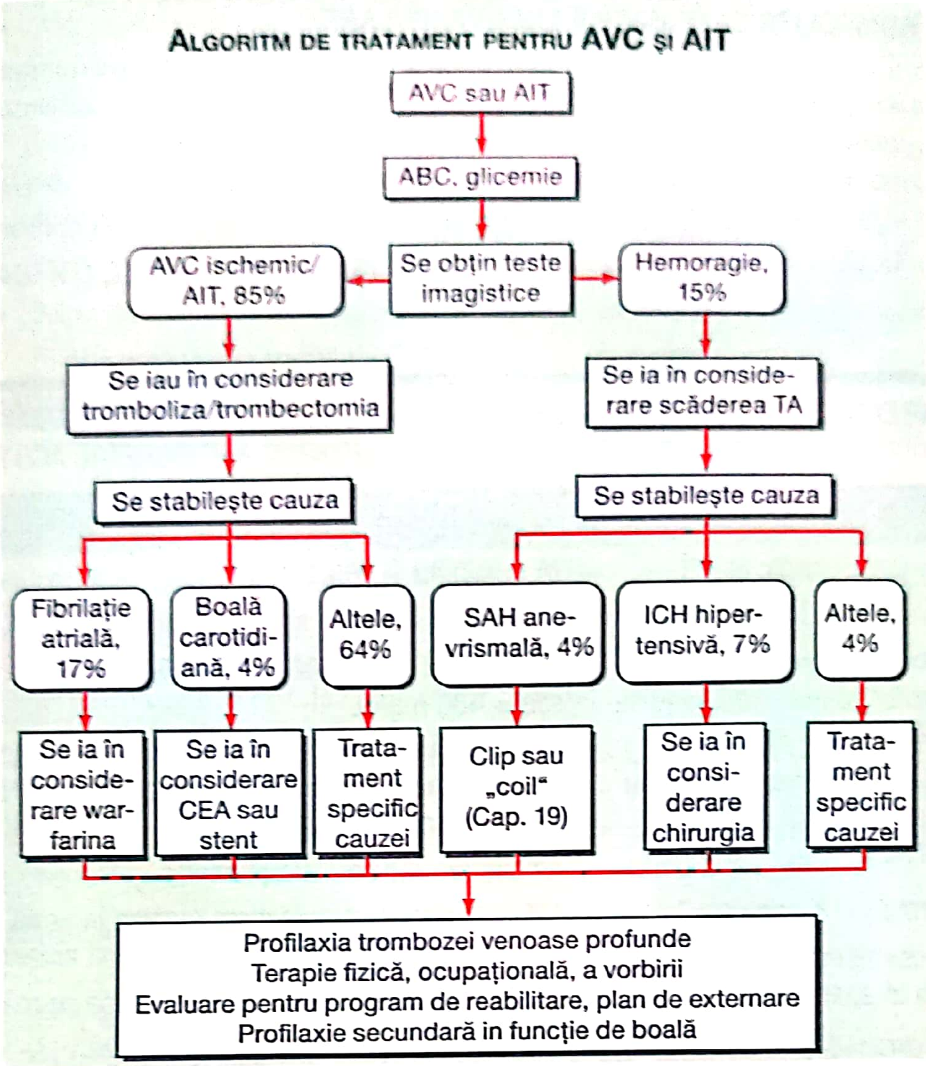


FIGURA 18-1 Tratamentul medical al AVC și al AIT. Căsuțele rotunde sunt diagnostice, iar în cele dreptunghiulare, intervențiile. Numerele reprezintă procente dintre toate AVC. ABC, căi aeriene, respirație, circulație; AIT, accident vascular ischemic tranzitor; AVC, accident vascular cerebral; CEA, endarterectomie carotidiană; „clip or coil", clampare sau embolizare; ICH, hemoragie intracerebrală, SAH, hemoragie subarahnoidiană;m TA, tensiune arterială.

TRATAMENT DE SUSȚINERE MEDICALĂ Se optimizează perfuzia în penumbra ischemică ce înconjoară infarctul.

- Tensiunea arterială nu ar trebui să fie niciodată redusă în mod precipitat (exacerbează ischemia subiacentă) și doar în cele mai extreme situații ar trebui să fie realizată scăderea treptată (de exemplu, hipertensiune malignă cu TA > 220/120 mmHg sau, dacă se plănuiește realizarea trombolizei, TA > 185/110 mmHg).
- Volumul intravascular ar trebui menținut cu lichide izotone din vreme ce restricția volumului este rareori de ajutor. Tratamentul osmotic cu manitol s-ar putea să fie necesar pentru a controla edemul în infarctele de dimensiuni mari, dar volumul izotonic trebuie să fie înlocuit pentru evitarea hipovolemiei.
- În infarctul cerebelar (sau hemoragia), poate apărea deteriorarea rapidă prin compresia trunchiului cerebral și hidrocefalie, necesitând intervenție neurochirurgicală.

TROMBOLIZA ȘI TEHNICILE ENDOVASCULARE

- Deficitele ischemice cu o durată până în trei ore, fără hemoragie demonstrate la CT, pot beneficia în urma terapiei trombolitice cu activator tisular de plasminogen recombinant (Tabel 18-3) administrat i.v.
- Bazându-se pe date recente, rtPA i.v. Eeste folosit în unele centre de tratament pentru deficite cu durata de 3-4,5 ore, dar nu este încă aprobat în SUA și Canada.

TABELUL 18-3 ADMINISTRAREA I.V. A ACTIVATORULUI TISULAR DE PLASMINOGEN RECOMBINANT (RTPA) PENTRU AVC ISCHEMIC ACUT[a]

Indicație	Contraindicație
Diagnostic clinic al AVC	TA susținută $> 185/110$ mmHg
Debutul simptomelor în momentul administrării medicamentului ≤ 3 ore	Trombocite $< 100\,000$; Ht $< 25\%$; glicemie < 50 sau > 400 mg/dL
CT nu arată hemoragie sau edem al $> 1/3$ din teritoriul ACM	Utilizarea heparinei în maxim 48 de ore și TPT prelungit sau INR crescut
	Ameliorare rapidă a simptomelor
Vârsta ≥ 18 ani	AVC anterior sau traumatism cranian în urmă cu maxim 3 luni; hemoragie intracraniană anterioară
Consimțământul pacientului sau al aparținătorului	Intervenție chirurgicală majoră în urmă cu maxim 14 zile
	Simptome de AVC minor
	Hemoragie GI cu maxim 21 de zile în urmă
	Infarct miocardic recent
	Coma sau stupor

Administrarea de rtPA
Acces intravenos cu 2 linii periferice i.v. (se evită plasarea de linie arterială sau centrală).
Se verifică eligibilitatea pentru rtPA.
Se administrează 0,9 mg/kg corp i.v. (maxim 90 mg) cu 10% din doza totală în bolus, urmat de adminstrarea restlui din doza totală într-o oră.
Se măsoară frecvent tensiunea arterială.
Nu se administrează alt antitrombotic în următoarele 24 de ore.
În cazul deteriorării statusului neurologic sau al TA necontrolabile, se oprește perfuzia, se administrează crioprecipitat și se efectuează de urgență o altă examinare imagistică.
Se evită cateterizarea uretrală pentru ≥ 2 ore.

[a] Vezi prospectul de la Activase (activatorul plasminogenului tisular) pentru lista completă a contraindicațiilor și dozaj.

Abrevieri: ACM, artera cerebrală mediană; Ht, hematocrit; INR, raport normalizat internațional; TA, tensiune arterială; TPT, timp parțial de tromboplastină.

- AVC ischemice cauzate de ocluzia vaselor intracraniene de calibru mare au ca rezultat valori crescute de morbiditate și mortalitate; pacienții cu astfel de ocluzii s-ar putea să beneficieze de tromboliză intraarterială (durată < 6 ore) sau embolectomie (durata < 8 ore) administrate în momentul unei angiograme cerebrale efectuată de urgență în centre specializate.

AGENȚI ANTITROMBOCITARI

- Aspirina (până la 325 mg/zi) este sigură și are beneficii mici, dar certe în atacul cerebral ischemic acut.

ANTICOAGULANTE

- Studiile nu susțin folosirea heparinei sau a altor anticoagulante în mod acut la pacienții cu accident vascular cerebral acut.

NEUROPROTECȚIE

- Hipotermia este eficientă în cazurile de comă ca urmare a stopului cardiac, dar nu a fost studiată în mod adecvat la pacienții cu accident vascular cerebral. Alți agenți de neuroprotecție nu au arătat beneficii în testele umane în pofida rezultatelor pomițătoarele în testele pe animale

CENTRELE DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ȘI REABILITARE

- Îngrijirea pacienților în centre specializate în accidente vasculare cerebrale competente și serviciile de reabilitare îmbunătățește rezultatul neurologic și reduce mortalitatea.

HEMORAGIE INTRACEREBRALĂ ACUTĂ

- CT craniană fără contrast confirmă diagnosticul.
- Identificarea rapidă și corectarea oricărei coagulopatii.
- Aproape 50% dintre pacienți decedează; prognosticul este determinat de volumul și localizarea hematomului.
- În general, pacienții cu stare de stupoare sau comă sunt tratați prezumtiv pentru hipertensiune intracraniană. S-ar putea să fie necesar tratamentul pentru edem și efectul de masă cu agenți osmotici; corticosteroizii nu sunt de ajutor.
- Trebuie efectuat un consult neurochirurgical pentru posibila necesitate de evacuare de urgență a hematomului cerebelar; în alte locații, datele nu susțin intervenția chirurgicală.

EVALUARE: DETERMINAREA CAUZEI ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL

Deși managementul inițial al atacului cerebral ischemic acut sau AIT nu depinde de etiologie, stabilirea cauzei este esențială pentru a reduce riscul reapariției (Tabelul 18-4); o atenție deosebită ar trebui să fie acordată fibriliației atriale și arterosclerozei carotidiene pentru că aceste etiologii au strategii de prevenție secundară cu eficacitate dovedită. Aproape 30% dintre accidentele vasculare cerebrale rămân neexplicate în ciuda evaluării extinse.

Examinarea clinică ar trebui să se concentreze pe sistemul vascular periferic și cervical. Testele de rutină includ radiografia toracică și ECG, analiza urinei, hemoleucograma/trombocite, electroliții, glicemia, VSH, profilul lipidic, TP, TPT și testele serologice pentru sifilis. Dacă se suspicionează o stare de hipercoagulabilitate, este indicată testarea suplimentară a coagulării.

Evaluarea imagistică trebuie să includă RMN cerebral (în comparație cu CT, are o sensibilitate crescută pentru infarctele minore ale cortexului și ale

TABELUL 18-4 CAUZELE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

Cauze comune	Cauze rare
Tromboza	Tulburări de hipercoagulabilitate
AVC lacunar (vase mici)	Deficiență de proteină C reactivă
Tromboza vaselor mari	Deficiență de proteină S
Deshidratare	Deficiență de antitrombină III
Ocluzie embolică	Sindrom antifosfolipidic
Arteră-la-arteră	Mutația factorului V Leiden[a]
Bifurcația carotidiană	Mutația protrombinei G20210[a]
Arcul aortic	Malignități sistemice
Disecția arterială	Siclemia
Cardioembolic	β-talasemia
Fibrilația atrială	Policitemia vera
Trombus mural	Lupusul eritematos sistemic
Infarctul miocardic	Homocisteinemia
Cardiomiopatia dilatativă	Purpura trombocitopenică idiopatică
Leziuni valvulare	Coagularea intravasculară diseminată
Stenoza mitrală	Disproteinemii
Valve mecanice	Sindromul nefrotic
Endocardita bacteriană	Boala inflamatorie intestinală
Embolie paradoxală	Anticoncepționale orale
Defect de sept atrial	Tromboza sinusului venos[b]
Foramen ovale permeabil	Displazia fibromusculară
Anevrism septal atrial	Vasculite
Contrast eco spontan	Vasculite sistemice [PAN, granulomatoza cu poliangeită (Wegener), boala Takayashu, arterita cu celule gigantice]
	Vasculite primitive SNC
	Meningite (sifilis, tuberculoză, fungice, bacteriene, zoster)
	Cardiogenice
	Calcificări ale valvei mitrale
	Mixomul atrial
	Tumori intracardiace
	Endocardita marantică
	Endocardita Libman-Sacks
	Hemoragia subarahnoidiană cu vasospasm
	Droguri: cocaină, amfetamine
	Boala Moyamoya
	Eclampsia

[a] Determină mai ales tromboză de sinus venos.

[b] Se poate asocia cu orice tulburare de hipercoagulare.

Abrevieri: PAN, panarterita nodoasă; SNC, sistem nervos central.

trunchiului cerebral); angiografia-RMN sau -CT (evaluează permeabilitatea vaselor intracraniene, a carotidei extracraniene și a vaselor vertebrale); testele carotidiene neinvazive (studii „duplex", care combină imagistica cu ultrasunete ale vaselor, cu evaluarea Doppler a caracteristicilor fluxului sangvin) sau angiografie cerebrală („standardul de aur" pentru evaluarea bolii vasculare intracraniene sau extracraniene). În cazul suspectării unei sursei cardiogenice, sunt indicate ecocardiograma cu atenție la șunturile dreapta-stânga și testul Holter pe 24 de ore sau monitorizare pe termen lung a evenimentelor cardiace.

PROFILAXIA PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ A ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL

Factori de risc

Ateroscleroza este o boală sistemică ce afectează arterele din întregul corp. Factori multipli incluzând hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hiperlipidemia și antecedentele familiale influențează riscul apariției accidentului vascular cerebral (Tabelul 18-5). Factorii de risc cardioembolici includ: fibrilația atrială, IM, valvulopatiile cardiace și cardiomiopatia. Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt, de asemenea, factori de risc specifici pentru AVC lacunar și hemoragia intraparenchimatoasă. Fumatul este un factor de risc potent pentru toate mecanismele vasculare ale AVC. *Identificarea factorilor de risc modificabili și intervențiile profilactice de reducere a riscului sunt probabil cele mai bune abordări față de accidentul vascular cerebral.*

TABELUL 18-5 FACTORI DE RISC PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL

Factor de risc	Risc relativ	Reducerea riscului relativ prin tratament	Număr necesar pentru tratament[a]	
			Profilaxie primară	Profilaxie secundară
Hipertensiune arterială	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrialție atrială	1,8-2,9	Warfarină 68% Aspirină 21%	20-83	13
Diabet zaharat	1,8-6	Fără efect demonstrat		
Fumat	1,8	50% la un an, risc bazal la 5 ani după stoparea fumatului		
Hiperlipidemie	1,8-2,6	16-30%	560	230
Stenoză carotidiană asimptomatică	2,0	53%	85	N/A
Stenoză carotidiană simptomatică (70-99%)		65% la doi ani	N/A	12
Stenoză carotidiană simptomatică (50-69%)		29% la 5 ani	N/A	77

[a] Numărul necesar pentru tratament cu scopul de a preveni un AVC anual. Nu este luată în considerare profilaxia altor evenimente cardiovasculare.

Abrevieri: N/A, nu se aplică.

TABELUL 18-6 RECOMANDĂRI PENTRU PROFILAXIA ANTITROMBOTICĂ ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Scorul CHADS2[a]	Recomandări
0	Aspirină sau fără antitrombotic
1	Aspirină sau warfarină INR 2,5
>1	Warfarină INR 2,5

[a] Scorul CHADS2 se calculează astfel: 1 punct pentru vârstă > 75 de ani, 1 punct pentru hipertensiune arterial, 1 punct pentru insuficiență cardiac congestive, 1 punct pentru diabet zaharat și 2 puncte pentru accident vascular cerebral sau AIT; suma punctelor reprezintă scorul CHADS2.
Sursă: modificat după D. E. Singer și colab.: Chest 133:546S, 2008; cu permisiune.

Agenții antitrombocitari

Agenţii de antiagregare trombocitară pot preveni evenimentele aterotrombotice inclusiv AIT şi accidental vascular cerebral, prin inhibarea formării agregatelor trombocitare intraarteriale. Aspirina (50-325 mg/zi) inhibă tromboxanul A_2, o prostaglandină vasoconstrictoare şi agregantă plachetară. Aspirina, clopidogrelul (blochează receptorul ADP al trombocitelor) şi combinaţia de aspirină cu dipiridamol cu eliberare îndelungată (inhibă captarea adenozinei de trombocite) sunt agenţii antitrombocitari cel mai frecvent folosiţi. În general, agenţii antitrombocitari reduc apariţia de noi AVC cu 25-30%. Fiecare pacient care a suferit un accident cerebral aterotrombotic sau AIT şi nu are contraindicaţii ar trebui să ia în mod regulat un agent antritrombocitar pentru că riscul mediu anual al apariţiei unui alt atac este de 8-10%. Alegerea între aspirină, clopidogrel sau dipiridamol plus aspirină trebuie să ţină seama de faptul că ultima variantă este mai eficientă decât aspirina, dar implică un cost mai ridicat.

Accidentul vascular embolic

La pacienţii cu fibrilaţie atrială, alegerea profilaxiei cu un anticoagulant sau cu aspirină este determinată de vârstă şi factorii de risc; prezenţa oricărui factor de risc înclină balanţa în favoarea anticoagulantului (Tabelul 18-6).

Terapia cu anticoagulante în cazul accidentului vascular cerebral necardiogenic

Datele obţinute până în momentul de faţă nu susţin folosirea pe termen lung a warfarinei pentru prevenirea accidentului vascular cerebral aterotrombotic în cazurile de boală extra- sau intracraniană cerebrovasculară.

Revascularizarea carotidiană

Endarterectomia carotidiană este benefică pentru mulţi pacienţi cu *stenoză carotidiană simptomatică* severă (> 70%); reducerea relativă a riscului apariţiei este de aproximativ 65%. Cu toate acestea, dacă rata preoperatorie este mai mare de 6% pentru oricare chirurg, se pierde orice beneficiu. Stenturile endovasculare sunt o opţiune de urgenţă; rămâne controversa legată de cine ar trebui să primească stenturi sau să fie supus unei endarterectomii. Rezultatele chirurgicale la pacienţii cu *stenoză carotidiană asimptomatică* sunt mai puţin clare, iar terapia pentru reducerea factorilor de risc arterosclerotici este mai puţin detaliată, iar terapia medicală pentru reducerea factorilor de risc arterosclerotici plus medicaţia antitrombocitară este în general recomandată pentru acest grup

Pentru mai multe informații, vezi Smith W. S., English J. D., Johnston S. C.: Cerebrovascular Diseases, cap., 370, p. 3270, în HPIM-182.

CAPITOLUL 19
Hemoragia subarahnoidiană

Cu excepția traumatismelor craniene, cea mai frecventă cauză a hemoragiilor subarhanoidiene (HSA) este ruptura unui anevrism intracranial (sacular); alte etiologii includ hemoragiile ca urmare a unei malformații vasculare (malformație arteriovenoasă sau fistulă arteriovenoasă durală), anevrism infecțios (micotic) și extinderea în spațiul subarahnoidian de la o hemoragie intracerebrală primitivă. Aproximativ 2% din populație are un anevrism ascuns, și anual se întâlnesc 25 000-30 000 de cazuri de ruptură de anevrism care provoaca HSA în SUA; riscul de rupere a anevrismelor mai mici de 10 mm este de 0,1% pe an; pentru anevrismele nerupte, riscul morbidității chirurgicale depășește cu mult acest procent.

MANIFESTĂRI CLINICE

La debut apare o durere de cap bruscă, severă, frecvent însoțită de pierderea trecătoare a stării de conștiență; vărsăturile sunt frecvent întâlnite. Hemoragia poate afecta țesutul cerebral adiacent și produce deficite neurologice focale. O paralizie progresivă a nervului trei, care de obicei implică pupila, împreună cu cefalee sugerează un anevrism la nivelul arterei comunicante posterioare. Pe lângă manifestările grave, anevrismele pot prezenta rupturi mici, cu scurgeri de sânge în spațiul subarahnoidian (hemoragii santinelă). Manifestarea clinică inițială a HSA poate fi clasificată folosind scale prestabilite (Tabelul 19-1); prognoza pentru un rezultat pozitiv se diminuează pe măsură ce avem de a face cu un grad mai ridicat.

EVALUAREA INIȚIALĂ

- CT fără contrast este testul inițial preferat și de obicei demonstrează prezența hemoragiei dacă este realizat în maxim 72 de ore de la eveniment. PL este necesară pentru diagnosticul unei potențiale HSA dacă CT nu este concludentă; xantocromia lichidului cefalorahidian este realizată în primele 6-12 ore de la ruptură și durează 1-4 săptămâni.
- Angiografia cerebrală este necesară pentru localizarea și definirea detaliilor anatomice ale anevrismului, și pentru a determina dacă există anevrisme nerupte; angiografia ar trebui realizată cât mai curând posibil după ce se stabilește diagnosticul de HSA.
- Electrocardiograma poate arăta modificări ale segmentului ST și ale undei T similare cu cele din ischemia cardiacă; sunt cauzate de catecolaminele circulante și descărcările excesive la nivelul neuronilor simpatici. Poate apărea o cardiomiopatie reversibilă care poate produce șoc sau insuficiență cardiacă congestivă.
- Ar trebui obținute studii ale coagulării și numărul de trombocite, cu efectuarea corecției rapide dacă este demonstrată prezenta HSA.

TABELUL 19-1 SCALE DE CLASIFICARE PENTRU HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ

GRAD	SCARA HUNT-HESS	SCALA Federației Mondiale a Societăților Neurochirurgicale (WFNS)
1	Cefalee moderată, status mintal normal, fără manifestări legate de nervii cranieni sau motorii	Un scor GCS[a] de 15, fără deficite motorii
2	Cefalee severă, status mintal normal, poate exista un deficit al nervilor cranieni	Scor GCS 13-14, fără deficite motorii
3	Somnolență, confuzie, poate fi prezent un deficit nervos cranial sau motor moderat	Scor GCS 13-14, cu deficite motorii
4	Stupoare, deficit motor moderat până la sever, poate prezenta postură reflexă intermitentă	Scor GCS 7-12, cu sau fără deficite motorii
5	Comă, postură reflexă sau flacciditate	Scor GCS 3-6, cu sau fără deficite motorii

[a] Scala de comă Glasgow, vezi Tabelul 20-2.

TRATAMENT Hemoragia subarahnoidiană

REPARAREA ANEVRISMULUI

- Repararea timpurie a anevrismului previne recidiva acestuia.
- Studiul Internațional al Anevrismului Subarahnoidian (ISAT) a demonstrat o îmbunătățire a rezultatelor cu terapie endovasculară în comparație cu intervenția chirurgicală; cu toate acestea, unele cazuri de anevrism au o morfologie care nu se pretează pentru tratament endovascular și, de aceea, intervenția chirurgială rămâne totuși o alternativă viabilă de tratament pentru anumiți pacienți.

TRATAMENTUL MEDICAL

- Se urmăresc cu atenție electroliții și osmolaritatea serică; hiponatremia („pierderea cerebrală de sare") apare frecvent la câteva zile după HSA; se suplimentează sarea pe cale orală plus ser fiziologic sau soluție salină hipertonică i.v. pentru compensarea pierderilor renale.
- Medicamentele anticonvulsivante pot fi folosite până când anevrismul este tratat, deși majoritatea specialiștilor recomandă terapia aceasta doar pentru cei la care convulsiile au apărut deja.
- Tensiunea arterială trebuie controlată cu atenție, în același timp fiind păstrat fluxul cerebral de sânge, pentru a reduce riscul reapariției unei rupturi până la repararea anevrismului.
- Toți pacienții ar trebui să folosească ciorapi de compresie pentru prevenirea embolismului pulmonar; administrarea de heparină nefracționată pentru profilaxia trombozei venoase profunde poate fi inițiată imediat după tratamentul endovascular și în câteva zile după craniotomie și reparația chirurgicală

HIDROCEFALIA

- Cazurile severe de hidrocefalie necesită inserţia de urgenţă a unui cateter ventricular pentru drenajul extern al LCR; unii pacienţi necesită inserţia unui şunt permanent.
- Deteriorarea stării unui pacient cu HSA în primele ore sau zile impune repetarea CT pentru evaluarea dimensiunii ventriculilor cerebrali.

VASOSPASMUL

- Reprezintă principala cauză a mortalităţii şi a morbidităţii după ruptura iniţială; poate apărea până în ziua a patra şi continua până în ziua a 14-a, având ca rezultat ischemie şi, posibil, un accident vascular cerebral.
- Tratamentul medical cu nimodipină – un antagonist al canalelor de calciu (60mg p.o. la 4 ore) poate îmbunătăţi rezultatul, probabil mai degrabă prin prevenirea leziunilor ischemice decât prin reducerea riscului de vasospasm.
- Perfuzia cerebrală poate fi îmbunătăţită în vasospasmul simptomatic prin creşterea presiunii arteriale medii cu agenţi vasopresori cum ar fi fenilefrina sau norepinefrina, şi volumul intravascular poate fi extins cu cristaloid, mărind debitul cardiac şi reducând vâscozitatea sangvină prin scăderea hematocritului; această aşa-numită terapie „triplu-H" (hipertensiune, hemodiluţie şi hipervolemie) este folosită pe scară largă.
- Dacă vasospasmul simptomatic persistă în pofida terapiei medicale optime, pot fi eficiente vasodilatatoare intra-arteriale şi angioplastia vaselor cerebrale.

Pentru mai multe informaţii, vezi Hemphill J. C. III, Smith W. S. şi Gress D. R.: Neurologic Critical Care, Including Hipoxic-Ischemic Encephalopathy and Subarachnoid Hemorrhage, cap 275, pag. 2254, în HPIM-18.

CAPITOLUL 20
Presiunea intracraniană crescută şi traumatismele craniene

PRESIUNEA INTRACRANIANĂ CRESCUTĂ

Un volum limitat de extraţesut, sânge, LCR sau edem în plus poate fi adăugat conţinutului intracranian fără a creşte presiunea intracraniană (PIC). Deteriorarea stării clinice sau moartea pot urma creşterii PIC care modifică localizarea conţinutului intracranian, deformează centrele vitale ale trunchiului cerebral sau compromit perfuzia cerebrală. Presiunea de perfuzie cerebrală (PPC), definită ca presiunea arterială medie (PAM) minust PIC, este forţa principală pentru circulaţia în patul capilar al creierului; reducerea PPC este un mecanism fundamental al leziunilor craniene ischemice secundare şi reprezintă

o urgență care necesită atenție imediată. În general, PIC ar trebui menținută la < 20 mmHg, iar PPC la cel puțin 60 mmHg.

MANIFESTĂRI CLINICE

PIC crescută poate apărea într-o gamă largă de afecțiuni inclusiv traumatisme caniene, hemoragii intracerebrale, hemoragii subarahnoidiene (HSA) cu hidrocefalie, și insuficiență hepatică fulminantă.

Simptomele PIC includ: amețeli, cefalee (în special o durere constantă care se agravează la trezire), greață, vărsături, diplopie și vedere încețoșată. Sunt frecvent întâlnite papiledemul și paralizia perechii șase de nervi cranieni. Dacă nu este controlată pot apărea hipoperfuzie cerebrală, dilatare pupilară, comă, deficite neurologice focale, respirație anormală, hipertensiune arterială sistemică și bradicardie.

Leziunile de masă care provoacă PIC afectează, de asemenea, și anatomia cerebelului și a diencefalului, ducând la apariția stării de stupoare și instalarea comei. Țesutul cerebral este împins de către masă în structurile intracraniene fixe și în spații care în mod normal nu sunt ocupate. Leziunile de masă în fosa posterioară, care inițial pot să provoace ataxie, rigiditatea gâtuluiși greață, sunt în special periculoase pentru că pot comprima structuri vitale din trunchiul cerebral și hidrocefalie obstructivă.

Sindroamele de herniere (Fig. 20-1) includ:

- *Uncal*: lobul temporal medial deplasat prin tentorium, compresând pe cel de al treilea nerv cranian și împingând pedunculul cerebral în tentorium, determinând dilatație pupilară ipsilaterală, semipareză contralaterală și compresia arterei cerebrale posterioare.

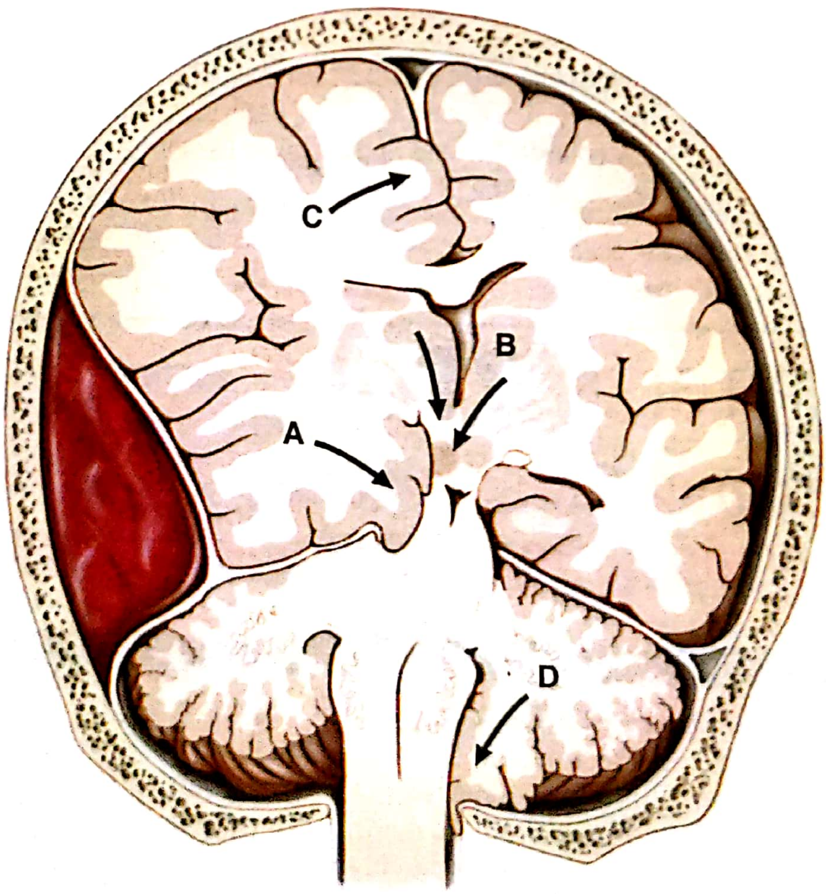


FIGURE 20-1 Tipuri de herniere cerebrală. **A.** uncală; **B.** centrală; **C.** transfalcială; **D.** foraminală.

- *Central*: deplasare în jos a talamusului prin tentorium; pupilele miotice și amețeala sunt simptome timpurii.
- *Transfalcial*: girusul cingulat deplasat sub falx cerebri, determinând compresia arterei cerebrale anterioare.
- *Foraminal*: deplasarea amigdalelor cerebrale în foramen magnum, provocând compresia bulbului și stopul respirator

TRATAMENT **Presiune intracraniană crescută**

- Diferite intervenții pot scădea PIC, iar ideal selecția tratamentului va avea la bază mecanismul subiacent responsabil pentru PIC crescută (Tabelul 20-1).
- În cazul hidrocefaliei, principala cauză a PCI crescută este derenajul defectuos al LCR; în acest caz, drenajul ventricular al LCR este probabil să fie suficient.

TABELUL 20-1 ABORDAREA ÎN ETAPE A PRESIUNII INTRACRANIENE CRESCUTE*

Inserați monitorul PIC – obiectivele generale ale ventriculostomiei versus dispozitiv parenchimatos: menținerea PIC < 20 mmHg și PPC ≥ 60 mmHg pentru PIC > 20-25 mmHg timp de >5 minute:

1. Se drenează LCR prin ventriculostomie (dacă aceasta a fost realizată).
2. Se înalță capul patului; capul este poziționat pe linia mediană.
3. Osmoterapie – manitol 25-100 g la 4 ore în funcție de necesități (se menține osmolaritatea serului < 320 mmHg) sau soluție salină hipertonică (bolus de 30 mL, 23,4% NaCl).
4. Corticosteroizi – dexametazonă 4 mg la 6 ore, pentru edem vasogenic cauzat de o tumoră, abces (nu se administrează corticosteroizi în traumatismele craniene, accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic).
5. Sedare (de exemplu, morfină, propofol sau midazolam); se adaugă paralizia neuromusculară dacă este necesar (pacientul va necesita intubare endotraheală și respirația artificială din acel moment, dacă nu s-au efectuat anterior).
6. Hiperventilare – la P_{aCO2}, 30-35 mmHg.
7. Terapie presoare – fenilefrină, dopamină sau norepinefrină pentru menținerea PAM adecvate pentru a asigura PPC ≥ 60mmHg (se menține euvolemia pentru minimalizarea efectelor sistemice dăunătoare ale presorilor).
8. Se iau în considerație terapii de nivelul 2 pentru PIC refractară crescută.
   a. Doze mari de barbiturice („comă pentobarb").
   b. Hiperventilare agresivă până la o valoarea P_{aCO2} < 30 mmHg.
   c. Hipotermie.
   d. Hemicraniectomie.

* Pe parcursul întregului algoritm de tratament pentru PIC, se ia în considerare repetarea CT pentru a identifica leziunile de masă care pot fi evacuate pe cale chirurgicală.

Abrevieri: PPC, presiune de perfuzie cerebrală; LCR, lichid cefalorahidian; PAM presiune arterială medie; $Paco_2$, presiune arterială parțială a dioxidului de carbon.

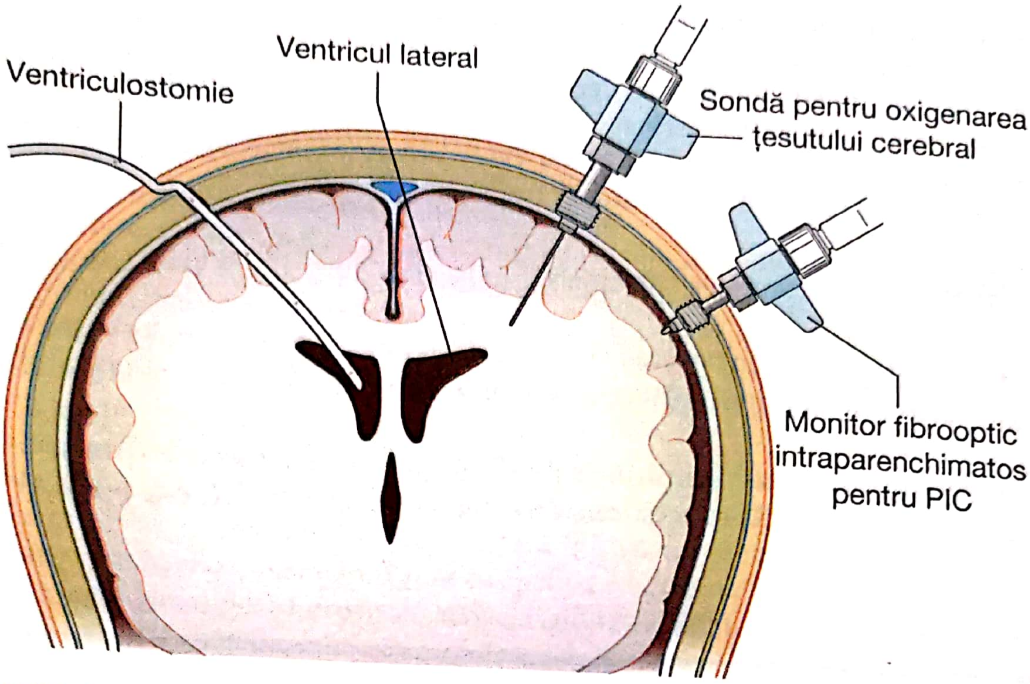


FIGURA 20-2 Monitorizarea presiunii intracraniene și a oxigenării țesutului cerebral. O ventriculostomie permite drenajul lichidului cefalorahidian pentru tratarea presiunii intracraniene crescute. Monitoarele fibrooptice pentru PIC și oxigenare a țesutul cerebral sunt de obicei fixate prin intermediul unor șuruburi craniene. Sondele pentru fluxul sanguin cerebral și microdializă (nu sunt prezentate aici) pot fi fixate într-o manieră similară cu cea pentru oxigen.

- Dacă edemul citotoxic este cauza, ca în cazul unui traumatism cranian sau accident vascular cerebral, se administrează diuretice osmotice cum ar fi manitol sau soluție salină hipotonică ca un prim pas de tratament.
- PIC crescută poate provoca ischemia tisulară; vasodilatația rezultată poate duce la un ciclu de ischemie agravantă. Paradoxal, administrarea de agenți vasopresori pentru creșterea PAM poate să reducă PIC prin creșterea perfuziei; de aceea, hipertensiunea ar trebui tratată cu atenție, sau chiar de loc.
- Trebuie restricționat aportul de apă liberă.
- Febra ar trebui tratată cu agresivitate.
- Hiperventilarea este cel mai bine folosită pentru perioade scurte de timp până când se poate institui un tratament definitiv.
- Monitorizarea PIC este o unealtă importantă pentru ghidarea deciziilor medicale și chirurgicale la uniii pacienți cu edem cerebral (Fig. 20-2).

După stabilizare și inițierea tratamentului descris mai sus, se efectuează CT (sau, dacă este fezabil, un RMN) este realizată pentru a determina cauza PIC crescute. Este câteodată necesară o intervenție chirurgicală de urgență pentru realizarea decompresiei intracraniene în cazul accidentului vascular cerebelar cu edem, al tumorilor accesibile chirurgical sau al hemoragiilor epidurale.

TRAUMATISMUL CRANIAN

Anual se produc în SUA aproximativ 10 milioane de traumatisme craniene, dintre care 20% sunt suficient de grave pentru a afecta creierul.

TABELUL 20-2 SCALA GLASGOW DE COMĂ PENTRU TRAUMATISMELE CRANIENE

Deschiderea ochilor (E)		Răspuns verbal (V)	
Spontană	4	Orientat	5
La voce puternică	3	Confuz, dezorientat	4
La durere	2	Cuvinte nepotrivite	3
Absentă	1	Sunete neinteligibile	2
		Absent	1
Cel mai bun răspuns motor (M)			
Îndeplinește	6		
Localizează	5		
Retrage (flexie)	4		
Postură anormală de flexie	3		
Postură de extensie	2		
Absent	1		

Notă: scorul Glasgow = E + V + M. Pacienții cu un scor de 3 sau 4 au 85% șanse de a muri sau de a rămâne într-o stare vegetativă, în vreme ce un scor mai mare de 11 indică doar o șansă de 5-10% de moarte sau stare vegetativă și 85% șanse de prezență a unei dizabilități moderate sau bună recuperare. Valori intermediare ale scorului se corelează cu șanse proporționale de recuperare.

MANIFESTĂRI CLINICE

Traumatismele craniene pot provoca pierderea imediată a stării de conştienţă. Dacă este trecătoare şi acompaniată de o scurtă perioadă de amnezie, accidentul este denumit *contuzie*. Alterarea prelungită a stării de conştienţă poate fi cauzată de un hematom parenchimatos, subdural sau epidural, sau de forfecarea difuză a axonilor în substanţa albă. Fractura de craniu trebuie suspectată la pacienţii cu rinoree, hemotimpan şi echimoze periorbitale sau mastoidiene. Scala Glasgow (Tabelul 20-2) se foloseşte pentru gradarea severităţii leziunii.

ABORDAREA PACIENTULUI **Traumatismele craniene**

Personalul medical care îngrijeşte pacientul cu traumatism cranian ar trebui să aibă în vedere următoarele:

- Traumatismele coloanei vertebrale acompaniază frecvent traumele capului şi trebuie să fie îngrijite pentru a preveni compresia măduvei spinării din cauza instabilităţii coloanei vertebrale.
- Intoxicaţia este frecvent asociată leziunii traumatice a creierului; atunci când este posibil, ar trebui să fie realizate teste pentru droguri şi alcool.
- Leziunile sistemice de însoţire, inclusiv ruptura organelor abdominale, pot produce colaps vascular sau insuficienţă respiratorie care necesită atenţie imediată.

CONTUZIILE MINORE Pacientul cu o leziune craniană minoră care este alert şi atent după o scurtă perioadă de pierdere a stării de conştienţă (< un minut) s-ar putea să prezinte cefalee, ameţeli, senzaţie de leşin, greaţă, un singur episod de vărsături, dificultăţi de concentrare sau o uşoară neclaritate în vedere. Astfel de pacienţi au suferit în general o contuzie şi se poate aştepta

TABELUL 20-3 MANAGEMENTUL CONTUZIILOR ÎN SPORT

Gravitatea contuziei

Gradul 1: stare de confuzie trecătoare, fără pierderea conștienței, toate simptomele dispar în 15 minute.

Gradul 2: stare de confuzie trecătoare, fără pierderea conștienței, dar simptomele sau anomaliile statusului mintal nu dispar după 15 minute.

Gradul 3: pierderea stării de conștiență de orice grad, fie timp de secunde, fie prelungită (minute).

Evaluarea pe teren

1. Testarea statusului mintal
   a. Orientare – timp, loc, persoană, circumstanțe.
   b. Concentrare – numărătoare inversă, lunile anului în ordine inversă.
   c. Memorie – numele echipei, detaliile meciului, evenimente recente, reamintirea a trei cuvinte și obiecte la momentul 0 și apoi la 5 minute după traumatism.
2. Aducerea arătătorului la nas cu ochii deschiși și închiși.
3. Simetria și reacția pupilară.
4. Mersul în tandem și semnul Romberg.
5. Teste fizice – sprint de 50 de metri, 5 flotări, 5 genuflexiuni, 5 îndoiri de genunchi (apariția amețealii, a cefaleei sau a altor simptome este anormală).

Ghid de management

Gradul 1: scoateți pacientul din joc. Examinați-l imediat și la intervale de 5 minute. Poate să se întoarcă în joc dacă toate simptomele dispar în mai puțin de 15 minute. O a doua contuzie de gradul 1 îl elimină pe jucător timp de o săptămână, întoarcerea la activitate realizându-se doar după evaluarea statusului neurologic în condiții normale și la efort.

Gradul 2: scoateți pacientul din joc, nu poate relua activitatea sportivă timp de cel puțin o săptămână. Examinați-l la invervale frecvente pe marginea terenului. A doua zi se va realiza un examen neurologic formal. Dacă durerea de cap sau alte simptome persistă pentru o săptămână sau mai mult, este indicată realizarea CT-ului sau a RMN-ului. După o săptămână complet fără simptome, repetați evaluarea neurologică în condiții normale și în condiții de efort înainte de a da permisiunea revenirii la joc. O a doua contuzie de gradul 2 îl elimină pe jucător timp de cel puțin două săptămâni de la rezolvarea completă a simptomeleor în repaus sau la efort fizic. Dacă testele imagistice arată anomalii, sportivul nu va mai participa lamactivități sportive pentru restul sezonului la joc.

Gradul 3: transportați pacientul la spitalul de urgență dacă este încă inconștient sau sunt prezente simptome îngrijorătoare; este indicată imobilizarea coloanei cervicale. Examenul neurologic și, atunci când este indicat, CT sau RMN vor ghida managementul ulterior. Internarea este indicată când sunt prezente semne patologice sau dacă statusul mintal rămâne anormal. Dacă rezultatele sunt normale în momentul evaluării medicale inițiale, sportivul poate fi externat, dar sunt indicate examene zilnice la domiciliu. În cazul unei contuzii de gradul 3 de scurtă durată (pierderea stării de conoștiență pentru câteva secunde), sportivul nu va participa la activități sportive timp de o săptămână, iar în cazul unei pierderi prelungite a stării de conștiență, pentru două săptămâni după rezolvarea simptomelor. În cazul unei contuzii de gradul 3 secundare, sportivul nu va participa la activități sportive timp de o lună după rezolvarea simptomelor. Orice anomalie la CT sau RMN ar trebui să aibă ca rezultat încetarea sezonului pentru atlet și ar trebui descurajată întoarcerea ulterioară la sport.

Sursă: modificat din Quality Standards Subcomittee of the American Academy of Neurology: *The American Academy of Neurology Practice Handbook. The American Academy of Neurology*, St. Paul, MN, 1997.

să aibă o scurtă perioadă amnezică. După mai multe ore de observaţie, aceşti pacienţi pot fi acompaniaţi acasă şi ţinuţi sub observaţie timp de o zi de către familie sau prieteni. Cefaleea severă persistentă şi vărsăturile repetate sunt în general benigne dacă examenul neurologic rămâne normal, dar în astfel de situaţii ar trebui realizate examene radiologice şi se justifică spitalizarea.

Timpul necesar pentru reluarea sporturilor de contact depinde de severitatea contuziei şi examinare; această abordare de bun simţ nu este gestionată de date adecvate (Tabelul 20-3).

Vârsta înaintată, două sau mai multe episoade de vărsături, > 30 de minute de amnezie retrogradă sau anterogradă persistentă, convulsii şi intoxicaţii concomitente cu alcool sau droguri sunt indicatori sensibili (dar nu specifici) ai hemoragiei intracraniene care justifică un examen CT; este potrivit să fiţi mai liberal în realizarea CT la copii.

LEZIUNI CU SEVERITATE INTERMEDIARĂ Pacienţii necomatoşi, dar care prezintă o stare de confuzie persistentă, modificări de comportament, stare de alertă subnormală, ameţeli extreme sau semne neurologice de focar (de exemplu, hemipareză) ar trebui spitalizaţi şi supusi unei CT, care va arăta în cele mai multe cazuri o contuzie cerebrală sau un hematom subdural. Pacienţii cu leziuni intermediare ca gravitate necesită observaţie medicală pentru detectarea ameţelilor, a disfuncţiei respiratorii, a dilatării pupilare sau a altor modificări ale examenului neurologic. Anomaliile de atenţie, intelect, spontaneitate şi memorie tind să revină la normal la săptămâni sau luni după traumatism, deşi unele deficite cognitive pot fi persistente.

LEZIUNI SEVERE Pacienţii care sunt în comă din momentul producerii traumatismului necesită atenţie neurologică imediată şi adeseori resuscitare. După intubare (având grijă să se evite deformarea coloanei vertebrale), se testează profunzimea comei, mărimea şi reactivitatea pupilelor, mişcările membrelor şi semnul Babinski. Imediat ce starea funcţiilor vitale permite şi au fost obţinute radiografii şi CT, pacientul trebuie internat în secţia de terapie intensivă. CT poate fi normală la pacienţii aflaţi în comă care au leziuni axonale de forfecare la nivelul materiei albe cerebrale.

Identificarea unui hematom epidural sau subdural sau a unei hemoragii intracerebrale masive necesită intervenţie chirurgicală pentru decompresie la pacienţii care prezintă semne de potenţială recuperare. Tratamentul ulterior este cel mai bine ghidat de măsurarea directă a PIC. S-a recomandat folosirea anticonvulsivantelor în mod profilactic, dar datele care să susţină acest tratament sunt limitate.

Pentru mai multe informaţii, vezi Hemphill J. C., Smith W. S., Gress D. R.: Neurologic Critical Care, Including Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Subarachnoid Hemorrhage, cap. 275, p. 2254; Ropper A. H.: Concussion and Other Head Injuries, cap. 378, p. 3377; şi Ropper A. H.: Coma, cap. 274, p. 2247, în HPIM-18.

CAPITOLUL 21
Compresia măduvei spinării

ABORDAREA PACIENTULUI **Compresia măduvei spinării**

Simptomele iniţiale, durerile focale de gât sau spate, pot evolua mai multe zile sau săptămâni. Acestea sunt urmate de diverse combinaţii de parestezii, pierderea sensibilităţii, debilitate motorie şi tulburări sfincteriene, care evoluează pe parcursul a câtorva ore până la câteva zile. Leziunile parţiale pot implica selectiv unul sau mai multe sisteme şi pot fi limitate la una dintre părţile măduvei. În cazurile severe sau acute, poate fi prezentă areflexia ca urmare a şocului spinal, dar hiperreflexia survine pe parcursul a câtorva zile până la săptămâni. În cazul leziunilor toracice, poate fi prezent un nivel senzorial la durere la nivelul trunchiului, indicând localizarea leziunii pe măduvă la acel nivel dermatomal.

La oricare pacient care prezintă simptome ale afectării măduvei spinării, prima prioritate este excluderea unei compresii tratabile prin leziune de masă. Compresia este mai probabil să fie precedată de semne de avertizare cum ar fi durere de gât sau spate, tulburări vezicale şi simptome senzoriale înainte de dezvoltarea slăbiciunii; etiologiile necompresive, cum ar fi infarctul şi hemoragiile, sunt mai probabil să producă mielopatie fără simptome în antecedente.

RMN-ul cu gadoliniu, focalizat pe nivelul suspectat clinic, este procedura iniţială de diagnostic. (CT-mielografia poate fi de ajutor la pacienţii care au contraindicaţii în ceea ce priveşte RMN-ul.) Este deseori folositor să se vizualizeze întreaga coloană vertebrală pentru a se detecta leziuni silenţioase adiţionale. Etiologiile infecţioase, spre deosebire de tumori, depăşesc adeseorispaţiul discal, implicând şi corpurile vertebrale adiacente.

COMPRESIA NEOPLAZICĂ A MĂDUVEI SPINĂRII

Aceasta apare la 3-5% dintre pacienţii cu cancer; tumora epidurală poate fi manifestarea iniţială a cazurilor de malignitate. Majoritatea neoplasmelor sunt epidurale la origine şi apar ca rezultat al metastazei în oasele vertebrale adiacente. Aproape orice tumoră malignă poate metastaza în măduva spinării, neoplasmele pulmonare, de sân, prostată, rinichi, limfoamele şi discrazia plasmocitelor fiind în special frecvente. Măduva toracică este cel mai des implicată; excepţiile includ tumorile prostatice şi ovariene, care implică preferenţial segmentele lombare şi sacrale prin extinderea prin venele din spaţiul epidural anterior. Cele mai frecvente simptome sunt durerea de spate localizată şi sensibilitatea, urmate de simptome de afectare neurologică. Atunci când un astfel de diagnostic este suspectat se recomandă un examen RMN de urgenţă; la maxim 40% dintre pacienţii cu compresie neoplazică a măduvei la un anumit nivel se descoperăo boală epidurală asimptomatică în altă parte, aşa că întreaga coloană ar trebui vizualizată. Radiografia clasică va arăta aproximativ 15-20% dintre leziunile metastatice vertebrale.

TRATAMENT **Compresia neoplazică a măduvei spinării**

- Corticosteroizii pentru a reduce edemul (dexametazonă, până la 40 mg zilnic) pot fi administrați înainte de intervențiile imagistice dacă suspiciunea clinică este ridicată, și continuată în doze mai reduse până la finalizarea radioterapiei (în general 3 000 cGy administrați în 15 fracțiuni zilnice).
- Intervențiile chirurgicale timpurii, fie decompresie prin laminectomie sau rezecția de corp vertebral, ar trebui luate în considerare deoarece studii clinice recente au demonstrat că intervențiile chirurgicale urmate de radioterapie sunt mai eficiente decât radioterapia de sine stătătoare pentru pacienții cu o singură zonă a măduvei spinării afectată de compresia unei tumori extradurale.
- Timpul este esențial în tratament; deficitele motorii fixe (paraplegia sau tetraplagia) odată instalate pentru mai mult de 12 ore, în general nu se mai îmbunătățesc și peste 48 de ore prognosticul de recuperare motorie substanțială este slab.
- Este necesară o biopsie dacă nu există istoric de malignizare; un simplu set de teste sistemice care include teste imagistice ale toracelui, mamografie, măsurarea antigenului specific de prostată (PSA) și CT abdominală poate ajuta la stabilirea diagnosticului.

ABCESUL EPIDURAL SPINAL

Manifestările clinice sunt reprezentate de triada: durere, febră și slăbiciune progresivă a membrelor. Durerea este aproape întotdeauna prezentă, fie la nivelul coloanei sau într-un model radicular. Durate durerii înainte de prezentarea la medic este în general mai scurtă de două săptămâni, dar poate fi și de câteva luni sau mai mult. În general, febra este prezentă asociată cu hiperleucocitoză, VSH și proteină C-reactivă crescute. Factorii de risc includ un status imun deficitar (diabet zaharat, infecție cu HIV, insuficiență renală, alcoolism, malignitate), abuzul de droguri intravenoase și infecții ale pielii sau ale altor țesuturi moi. Majoritatea cazurilor sunt cauzate de *Staphylococcus aureus*; alte cauze importante includ bacili Gram-negativi, *Streptococcus*, anaerobi, fungi și tuberculoza (morbul lui Pott).

RMN localizează abcesul. Puncția lombară (PL) este necesară doar dacă prezența encefalopatiei sau a altor semne clinice ridică problema unei meningite asociate, o caracteristică prezentă în mai puțin de 25% dintre cazuri. Nivelul la care se realizează PL ar trebui planificat astfel încât să minimizeze riscul meningitei din cauza trecerii acului prin țesutul infectat.

TRATAMENT **Abcesul epidural spinal**

- Laminectomia decompresivă cu debridare trebuie combinată cu tratament cu antibiotice pe termen lung.
- Evacuarea chirurgială este puțin probabil să amelioreze deficitele cu o durată de mai multe zile.
- Antibioticele cu spectru larg ar trebui administrate empiric înainte de intervenția chirurgicală și apoi modificate pe baza rezultatelor culturilor și continuate pentru cel puțin 4 săptămâni.
- Cu diagnostic și tratament prompte, până la două treimi dintre pacienți înregistrează o recuperare semnificativă.

HEMATOMUL EPIDURAL SPINAL

Hemoragiile în spaţiul epidural (sau subdural) cauzează durere acută focală sau radiculară urmată de diverse semne de afectare a măduvei spinării. Tratamentul anticoagulant, traumatismele, tumorile sau discrazia sangvină sunt afecţiuni predispozante; rareori este vorba de complicaţii ale PL sau ale anesteziei epidurale. Tratamentul este reprezentat de terapia promptă a oricărei afecţiuni subiacente care provoacă hemoragia şi decompresia chirurgicală.

Pentru mai multe informații, vezi Gucalp R. și Dutcher J.: Oncologic Emergencies, cap 276, p. 2266, și Hause S. L. și Ropper A. H.: Diseases of the Spinal Cord, cap. 377, p. 3366; în HPIM-18.

CAPITOLUL 22
Encefalopatia hipoxică-ischemică

Encefalopatia hipoxică-ischemică apare ca rezultat al lipsei furnizării oxigenului la creier din cauza hipotensiunii arteriale sau a unei insuficienţe respiratorii. Cele mai frecvente cauze sunt: IM, stopul cardiac, şocul, asfixia, paralizia respiratorie şi intoxicaţia cu monoxid de carbon sau cianuri. În unele circumstanţe, hipoxia poate fi predominantă. Intoxicaţia cu monoxid de carbon şi cianuri este numită *hipoxie histotoxică,* deoarece aceste substanţe determină o deteriorare directă a lanţului respirator.

MANIFESTĂRI CLINICE

Grade moderate de hipoxie pură (de exemplu, la altitudini ridicate) provoacă afectarea gândirii, scăderea atenţiei, lipsa coordonării motorii şi, în unele cazuri, euforie. Cu toate acestea, în cazul hipoxi-ischemiei, aşa cum apare într-un stop cardiac, pierderea stării de conoştienţă se petrece în câteva secunde. Dacă circulaţia este restabilită în 3-5 minute, poate avea loc o recuperare completă, dar în cazul perioadelor mai îndelungate poate apărea afectarea cerebrală permanentă. S-ar putea să fie dificil de judecat gravitatea exactă a hipoxi-ischemiei, iar unii pacienţi au o recuperare aproape completă chiar după 8-10 minute de ischemie globală. Diferenţa dintre hipoxia pură şi hipoxi-ischemie este importantă, deoarece un P_{aO2} scăzut până la 2,7 kPa(20 mmHg) poate fi bine tolerat dacă se dezvoltă treptat şi presiunea arterială normală este menţinută, dar scurte perioade de circulaţie cerebrală foarte redusă sau absentă pot avea ca rezultat leziuni permanente.

Examinarea clinică în diferite momente după un anumit episod (în special pacienţi cu stop cardiac) ajută la evaluarea prognosticului (Fig. 22-1). Prognosticul este mai bun pentru pacienţii cu funcţiile trunchiului cerebral intacte, aşa cum se evidenţiază prin răspuns pupilar la lumină normal, reflex oculocefalic („ochi de păpuşă") şi reflexe oculovestibular (caloric) şi corneean intacte. Absenţa acestor reflexe şi pupile permanent dilatate care nu reacţionează la lumină sunt semne ale unui prognostic grav. Un prognostic la fel de sumbru este relevat şi de absenţa reflexului pupilar la lumină sau absenţa răspunsului

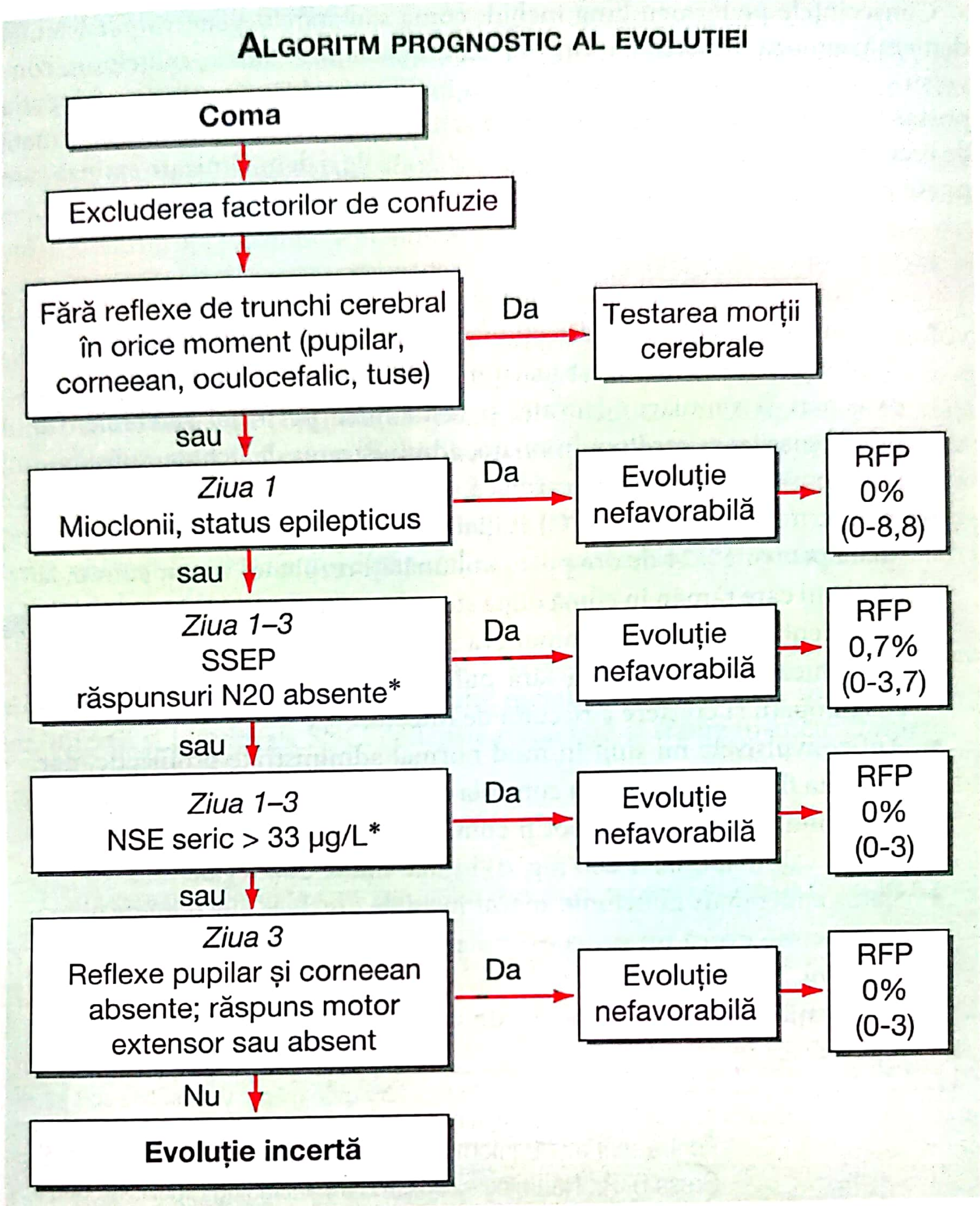


FIGURA 22-1 Prognosticul evoluției la pacienții comatoșicare supraviețuiesc unei resuscitări cardiopulmonare.Numerele dintre paranteze sunt interval de încredere 95%. Factorii de confuzie include: utilizarea de sedative sau agenți de blocare neuromusculară, terapia prin hipotermie, insuficiența de organ sau șocul. Testele marcate cu asterisc (*) pot să nu fie disponibile la timp și de o manieră standardizată. SSEP, potențiale evocate somatosenzitive; NSE, enolază specific-neuronală; RFP, rată fals-pozitivă. [După E.F.M. Wijdicks și colab.: *Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivers after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Neurology* 67:203, 2006; cu permisiune.]

motor la durere în ziua a treia după leziune. Absența bilaterală a potențialelor evocate somatosenzitive (SSEP) în primele câteva zile exprimă de asemenea un prognostic rezervat, la fel cum o face și nivelul foarte ridicat al enolazei neuron-specifice (NSE) în ser (>33 micrograme/L). Utilitatea SSEP și a NSE este însă limitată: dificultatea de a obține rezultatele într-un timp util, necesitatea interpretării de către un expert (SSEP) și lipsa unei standardizări (NSE). Nu se cunoaște încă dacă administrarea unei hipotermii moderate după stopul cardiac va modifica utilitatea acestor factori de predicție clinici și electrofiziologici.

Consecinţele pe termen lung includ: comă sau stare vegetativă persistentă, demenţă, agnozie vizuală, parkinsonism, coreoatetoză, ataxie, mioclonii, convulsii şi o stare de amnezie. Un fenomen mai puţin obişnuit este encefalopatia postanoxică întârziată în care pacienţii par a realiza o recuperare iniţială urmată de recidivă cu o evoluţie progresivă caracterizată de o demielinizare extinsă care poate fi observată prin examene imagistice.

TRATAMENT **Encefalopatia hipoxică-ischemică**

- Tratamentul iniţial este direcţionat către restabilirea funcţiei cardio-respiratorii normale. Acest lucru include asigurarea respiraţiei, a unei oxigenări şi ventilări adecvate, şi restaurarea perfuziei cerebrale, fie prin resuscitarea cardiopulmonară, administrarea de lichide, substanţe hipertensive sau stimulare cardiacă.
- Hipotermia moderată (33°C) iniţiată cât mai curând posibil şi continuată pentru 12-24 de ore poate îmbunătăţi rezultatul tratamentului la pacienţii care rămân în comă după stopul cardiac, având la bază studiile la pacienţi al căror ritm iniţial era în principal fibrilaţie ventriculară sau tahicardie ventriculară fără puls. Potenţialele complicaţii includ: coagulopatii şi creştere a riscului de infecţii.
- Anticonvulsivele nu sunt în mod normal administrate profilactic, dar ar putea fi folosite pentru a controla convulsiile.
- Miocloniile posthipoxice pot fi controlate cu clonazepam (1,5-10 mg/zi) sau valproat (300-1 200 mg/zi) în mai multe doze egale.
- Status epilepticus mioclonic apărut în 24 de ore de la episodul de hipoxi-ischemie evocă un prognostic slab, chiar când convulsiile sunt sub contorol.
- Intoxicaţia severă cu monoxid de carbon poate fi tratată cu oxigen hiperbaric.

Pentru mai multe informaţii, vezi Hemphill J. C. III, Smith W. S., Gress D. R.: Neurologic Critical Care, Including Hipoxic-Ischemic Encephalopathy and Subarachnoid Hemorrhage,cap. 275., p. 2254, în HPIM-18.

CAPITOLUL 23

Status epilepticus

Status epilepticus este definit ca starea de convulsii continue sau convulsii discrete repetitive cu alterarea stării de conştienţă în perioadele interictale. Durata convulsiilor potrivită pentru această definiţie este în mod tradiţional de 15-30 de minute. O definiţie mai practică este aceea de orice situaţie care necesită folosirea acută de medicamente anticonvulsivante; se ia în considerare status epilepticus convulsiv generalizat (GCSE) atunci când convulsiile durează mai mult de 5 minute.

CARACTERISTICI CLINICE

Status epilepticus are multe subtipuri: GCSE (de exemplu, convulsii electrografice generalizate, persistente, comă şi mişcări tonico-clonice), şi status epilepticus nonconvulsiv (de exemplu, absenţe persistente sau convulsii focale, confuzie sau conştienţă parţial alterată şi anomalii motorii minime). GCSE este evident atunci sunt prezente convulsii clare, dar după 30-45 de minute de convulsii neîntrerupte, semnele ar putea deveni din ce în ce mai subtile (mişcări clonice uşoare ale degetelor; mişcări fine, rapide ale ochilor; sau episoade paroxistice de tahicardie, dilatare pupilară şi hipertensiune arterială). EEG poate fi singura metodă de diagnostic în cazul acestor semne subtile; din acest motiv, dacă pacientul rămâne în stare comatoasă după o convulsie, ar trebui realizată o EEG pentru a exclude continuarea statusului epilepticus. GCSE poate pune viaţa în pericol atunci când este acompaniat de disfuncţie cardiorespiratorie, hipertermie şi probleme metabolice cum ar fi acidoza (din cauza activităţii musculare prelungite). Leziunile neuronale ireversibile pot fi produse de convulsiile persistente, chiar şi când pacientul este paralizat din cauza blocadei neuromusuculare.

ETIOLOGIE

Principalele cauze ale GCSE sunt: sevrajul la medicamente antiepileptice şi folosirea greşită a acestora, probleme metabolice, toxicitatea medicamentelor, infecţii şi tumori ale SNC, epilepsie refractară şi traumatismele craniene.

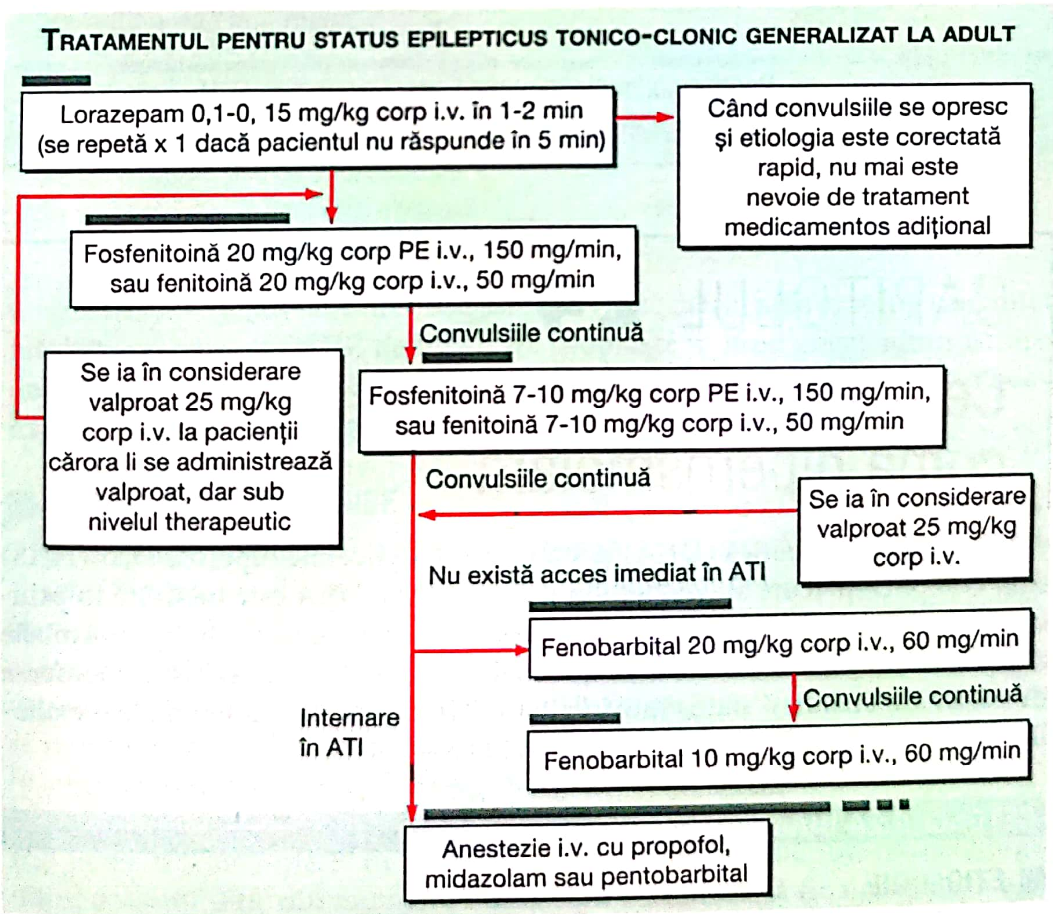


FIGURA 23-1 Tratamentul farmacologic pentru status epilepticus tonico-clonic generalizat la adult.Barele orizontale gri indică durata aproximativă a perfuziei medicamentoase. ATI, secţia de terapie intensivă; i.v., intravenous; PE, echivalent fenitoină.

TRATAMENT **Status epilepticus**

GCSE este o urgență medicală și trebuie tratată imediat.

- În primul rând, trebuie acordată atenție oricărei probleme acute cardiorespiratorii sau hipertermiei.
- Realizați o examinare medicală și neurologică scurtă, stabiliți un acces venos și trimiteți probe la laborator pentru identificarea prezenței anomaliilor metabolice inclusiv nivelul seric al medicamentelor anticonvulsivante dacă pacientul are antecedente de epilepsie.
- Tratamentul cu anticonvulsivante ar trebui inițiat fără întârziere (Fig. 23-1).
- În paralel, este esențial să se determine cauza convulsiilor pentru a preveni reapariția acestora și să se trateze anomaliile subiacente.

Tratamentul pentru status epilepticus nonconvulsiv este într-o anumită măsură mai puțin urgent din vreme ce convulsiile aflate în desfășurare nu sunt acompaniate de dezechilibrele metabolice din GCSE; cu toate acestea, studiile indică leziuni localizate în regiunea focarului epileptogen, așa că afecțiunea ar trebui tratată pe cât de rapid posibil folosind abordarea generală pentru GCSE.

PROGNOSTIC

Rata mortalității este de 20% în GCSE, iar incidența sechelelor neurologice permanente este de 10-50%.

Pentru mai multe informații, vezi Lowenstein D. H.: Seizures and Epilepsy, cap. 369, p. 3251, în HPIM-18.

CAPITOLUL 24

Cetoacidoza diabetică și coma hiperosmolară

Cetoacidoza diabetică (DKA) și statusul hiperglicemic hiperosmolar (HHS) sunt complicații acute ale diabetului zaharat (DZ). DKA este întâlnită în principal la pacienții cu DZ de tip 1, iar HHS la indivizi cu DZ de tip 2. Ambele afecțiuni sunt asociate cu deficiențe insulinice absolute sau relative, pierderea de volum de lichide și status mintal alterat. Similaritățile și diferențele metabolice din DKA și HHS sunt prezentate în Tabelul 24-1.

CETOACIDOZA DIABETICĂ

ETIOLOGIE

DKA apare ca urmare a deficienței de insulină cu o creștere relativă sau absolută a glucagonului și poate fi cauzată de administrarea neadecvată de insulină, infecții (pneumonie, infecție a tractului urinar, gastroenterită, septicemie), infarct (cerebral, coronarian, mezenteric, periferic), intervenții chirurgicale,

TABELUL 24-1 VALORI DE LABORATOR ÎN CETOACIDOZA DIABETICĂ (DKA) ȘI STATUSUL HIPERGLICEMIC HIPEROSMOLAR (HHS) (INTERVALE REPREZENTATIVE)

	DKA	HHS
Glucoză[a], mmol/L (mg/dL)	13,9-33,3 (250-600)	33,3-66,6 (600-1 200)[c]
Sodiu, meq/L	125-135	135-145
Potasiu[a], meq/L	Normal până la ↑[b]	Normal
Magneziu[a]	Normal[b]	Normal
Clor[a]	Normal	Normal
Fosfat[a]	Normal până la ↓[b]	Normal
Creatinină, µmol/L (mg/dL)	Ușor ↑	Moderat ↑
Osmolaritate (mOsm/mL)	300-320	330-380
Cetone plasmatice[a]	++++	±
Bicarbonat seric, meq/L	< 15 meq/L	Normal până la ușor ↑
pH arterial	6,8-7,3	> 7,3
P_{CO2} arterială[a], mmHg	20-30	Normal
Gap anionic[a] [Na – (Cl + HCO3)], meq/L	↑	Normal până la ușor ↑

[a] Apar modificări mari în timpul tratamentului DKA.
[b] Deși nivelurile plasmatice pot fi normale sau crescute în momentul prezentării la medic, depozitele totale din organism sunt de obicei, scăzute.
[c] Apar modificări mari în timpul tratamentului.

traumatisme, droguri (cocaină) sau sarcină. Un scenariu agravant frecvent întâlnită este un pacient cu DZ de tip 1 care își oprește în mod greșit administrarea de insulină din cauza anorexiei/consum insuficient de hrană cauzat de o boală minoră, urmată de lipoliză și cetoză progresivă care duc la DKA.

CARACTERISTICI CLINICE

Simptomele inițiale ale DKA includ: anorexie, greață, vărsături, poliurie și sete. Pot apărea durerea abdominală, alterarea funcției mintale sau coma francă. Semnele clasice de DKA includ: respirații de tip Kussmaul și miros de acetonă a respirației pacientului. Pierderea de lichide poate duce la mucoase uscate, tahicardie și hipotensiune arterială. De asemenea, pot fiprezente febra și sensibilitatea abdominală. Testele de laborator arată hiperglicemie, cetoză (β-hidroxibutirat > acetoacetat) și acidoză metabolică (pH arterial 6,8-7,3) cu un gap anionic crescut (Tabelul 24-1). Deficitul de lichide este deseori de 3-5 L și poate fi și mai mare. În pofida unui deficit de potasiu din întregul organism, potasiul seric din momentul internării s-ar putea să fie normal sau ușor ridicat ca rezultat al acidozei. În mod similar, fosfatul s-ar putea să fie normal la prezentare în ciuda pierderii generale de fosfat. Leucocitoza, hipertrigliceridemia și hiperlipoproteinemia sunt frecvente. Hiperamilazemia este de obicei de origine salivară, dar poate sugera un diagnostic de pancreatită. Sodiul

seric măsurat este redus ca o consecință a modificărilor lichidului osmotic din cauza hiperglicemiei [1,6 meq reducere pentru fiecare creștere de 5,6 mmol/L (100-mg/dL) a glucozei serice].

TRATAMENT **Cetoacidoza diabetică**

Managementul DKA este prezentat în Tabelul 24-2.

TABELUL 24-2 MANAGEMENTUL CETOACIDOZEI DIABETICE

1. Confirmați diagnosticul (glucoza plasmatică, cetone serice pozitive, acidoză metabolică).
2. Internați; condițiile din secția de terapie intensivă s-ar putea să fie necesare pentru monitorizarea frecventă, dacă pH-ul este mai mic de 7 sau dacă pacientul este inconștient.
3. Evaluați: electroliții serici (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonat, fosfat), statusul echilibrului acido-bazic – pH, HCO_{3^-}, P_{CO2}, β-hidroxibutirat; funcția renală (creatinină, eliminarea de urină).
4. Înlocuiți lichidele pierdute: 2-3 L de soluție salină 0,9% în primele 1-3 ore (10-15 mL/kg corp pe oră); ulterior, soluție salină0,45% la 100-200 mL/oră atunci când glucoza plasmatică atinge 14 mmol/L (250 mg/dL).
5. Administrați insulină cu acțiune rapidă: i.v. (0,1 unități/kg corp) sau i.m. (0,3 unități/kg corp) apoi 0,1 unități/ corp pe oră prin perfuzie continuă i.v.; creșteți de 2-3 ori dacă nu există reacție în 2-4 ore. Dacă potasiul seric inițial este < 3,3 meq/L, nu administrați insulină până când potasiul nu este corectat peste această valoare. Dacă potasiul seric inițial este >5,2 meq/L, nu suplimentați K^+ până când nu este corectată.
6. Evaluați pacientul: ce a precipitat episodul (lipsa compliantei, infecție, traumatism, infarct, cocaină)? Inițiați testele corespunzătoare pentru evenimentele precipitante (culturi, radiografii toracice, ECG).
7. Măsurați glucoza la nivel capilar la fiecare 1-2 ore; măsurați electroliții (în special K^+, bicarbonat, fosfat) și gap-ul anionic la fiecare 4 ore în primele 24 de ore.
8. Monitorizați tensiunea arterială, pulsul, respirația, statusul mintal, aportul de lichide și eliminarea de lichide la fiecare 1-4 ore.
9. Înlocuiți K^+: 10 meq/oră atunci când K^+ plasmatic <5-5,2 meq/L, ECG normală, urina și creatinina normale; administrați 40-80 meq/oră atunci când K^+ plasmatic <3,5 meq/L sau dacă se administrează bicarbonat.
10. Continuați cele de mai sus până când pacientul este stabilizat, valoarea țintă a glucozei este de 150-250 mg/dL și acidoza este rezolvată. Infuzia de insulină poate fi redusă la 0,05-0,1 unități/kg corp/oră.
11. Administrați insulină cu durată de acțiune medie sau lungă imediat ce pacientul începe să mănânce. Țineți seamă de suprapunerea perfuziei de insulină și a injecțiilor s.c. cu insulină.

Abrevieri: ECG, electrocardiogramă.

Sursă: adaptat după M. Sperling, în *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; și A. E. Kitabchi și colab.: Diabetes Care 29:2739, 2009.

STATUS HIPERGLICEMIC HIPEROSMOLAR (HHS)

ETIOLOGIE

Deficiența relativă de insulină și aportul inadecvat de lichide sunt cauze subiecente ale HHS. Hiperglicemia determină diureza osmotică, ce duce la pierderea semnificativă de volum intravascular. HHS este deseori precipitată de o afecțiune gravă, concomitentă, de exemplu infarctul miocardic sau septicemia, și agravată de condiții care limitează accesul la apă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele la prezentare includ: poliurie, sete și stare mintală alterată, care variază de la letargie la comă. În special absente sunt greața, vărsăturile, durerea abdominală și respirațiile de tip Kussmaul caracteristice DKA. Pacientul estede obicei un individ în vârstă cu poliurie care durează de câteva săptămâni, pierdere în greutate și aport oral diminuat. Testele de laborator sunt prezentate în Tabelul 24-1. Spre deosebire de DKA, acidoza și cetonemia sunt absente în general; totuși, un gap anionic mic poate fi cauzat de acidoza lactică, iar cetonuria moderată poate apărea ca urmare a înfometării. Azotemia prerenală este în general prezentă. Deși valorile sodiului seric s-ar putea să fie normale sau ușor scăzute, sodiul seric corectat este în general crescut [adăugați 1,6 meq la sodiul măsurat pentru fiecare creștere cu 5,6 mmol/L (100 mg/L) a glucozei serice]. Chiar și adecvat tratată, HHS are o rată a mortalității semnificativă (până la 15%), care este explicată parțial de comorbidități și vârsta pacienților.

TRATAMENT **Starea hiperglicemică hiperosmolară**

Problema precipitantă ar trebui să fie identificată și tratată. Pentru stabilizarea statusului hemodinamic trebuie să se administreze suficiente lichide pe cale i.v. (1-3 L de soluție salină 0,9% pe parcursul primelor 2-3 ore). Deficitul calculat de apă liberă (de obicei 9-10 L) ar trebui corectat pe parcursul următoarelor 1-2 zile, folosind inițial soluție salină 0,45% și apoi dextroză în apă 5%. Înlocuirea foarte rapidă a lichidelor ar trebui să fie evitată pentru a preveni agravarea statusului neurologic. În general este necesară și suplimentarea cu potasiu. Glucoza plasmatică poate scădea brusc doar datorită hidratării, deși terapia cu un bolus i.v. de insulină de 0,1 unități/kg corp urmată de o rată de perfuzie constantă (0,1 unități/kg corp/oră) este de obicei necesară. Dacă glicemia nu scade, perfuzia cu insulină ar trebui dublată. Glucoza ar trebui adăugată lichidelor i.v. și rata perfuziei cu insulină redusă atunci când glicemia scate la 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Perfuzia de insulină ar trebui continuată până când pacientul reîncepe să mănânce și poate fi trecut la un regim cu insulină administrate s.c.

Pentru mai multe informații, vezi Powers A. C.: Diabetes Mellitus, Cap. 344, p. 2968, în HPIM-18.

CAPITOLUL 25
Hipoglicemia

Glucoza este un combustibil metabolic obligatoriu pentru creier. Hipoglicemia ar trebui luată în considerare în cazul oricărui pacient care prezintă semne de confuzie, alterarea stării de conştienţă sau convulsii. Răspunsurile contrareglatorii la hipoglicemie includ supresia de insulină şi eliberarea de catecolamine, glucagon, hormon de creştere şi cortizol.

Diagnosticul de laborator al hipoglicemiei este de obicei definit ca o valoare a glucozei plasmatice < 2,5-2,8 mmol/L (< 45-50 mg/dL), deşi valorile absolute ale glucozei la care apar simptome variază de la individ la individ. Din acest motiv ar trebui să fie prezentă *triada lui Whipple*: (1) simptome care să corespundă glicemiei, (2) glicemie scăzută, evaluată printr-o metodă capabilă să măsoare cu acurațe valori reduse ale glucozei (nu cu un aparat de glicemie) şi (3) ameliorarea simptomelor după creşterea valorii glucozei plasmatice.

ETIOLOGIE

Hipoglicemia apare cel mai frecvent ca rezultat al tratamentului pacienților cu diabet zaharat. Factorii adiționali care trebuie să fie luați în considerare la orice pacient cu hipoglicemie sunt prezentați mai jos.

1. Medicamente: insulină, secretagoge de insulină (în special, clorpropamidă, repaglinidă, nateglinidă), alcool, doze mari de salicilați, sulfonamide, pentamidină, chinină, chinolone.
2. Afecțiuni grave: insuficiență hepatică, renală sau cardiacă; septicemie, înfometare prelungită.
3. Deficiențe hormonale: insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism (în special la copiii mici).
4. Insulinom (tumoră a celulelor β pancreatice), hiperplazia celulelor β (nesidioblastoză; congenital; sau după chirurgie gastrică sau bariatrică).
5. Alte etiologii rare: tumori non-celule β (tumori mezenchimale sau epiteliale de dimensiuni mari care produc IGF-II incomplet procesat, alte tumori nepancreatice), anticorpi anti-insulinici sau anti-receptori insulinici, defecte enzimatice moştenite cum ar fi intoleranța ereditară la fructoză şi galactozemia.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele hipoglicemiei pot fi împărțite în vegetative (adrenergice: palpitații, tremor şi anxietate; colinergice: transpirații, senzație de foame şi parestezii) şi neuroglicopenice (modificări comportamentale, confuzie, oboseală, convulsii, pierderea stării de conştiență şi, dacă hipoglicemia este severă şi prelungită, moarte). Semne de descărcări autonome, cum ar fi tahicardia, tensiunea sangvină sistolică ridicată, paliditate şi diaforeză, sunt în mod tipic prezente la un pacient cu hipoglicemie, dar pot fi absente la un pacient cu neruglicopenie pură.

Hipoglicemia recurentă modifică pragurile pentru simptomele autonome şi răspunsurile contrareglatorii pentru scăderea glicemiei, determinând nerecunoaşterea simptomelor hipoglicemiei. În aceste circumstanțe, prima manifestare a hipoglicemiei este neuroglicopenia, ceea ce face ca pacientul să nu fie capabil să se trateze singur.

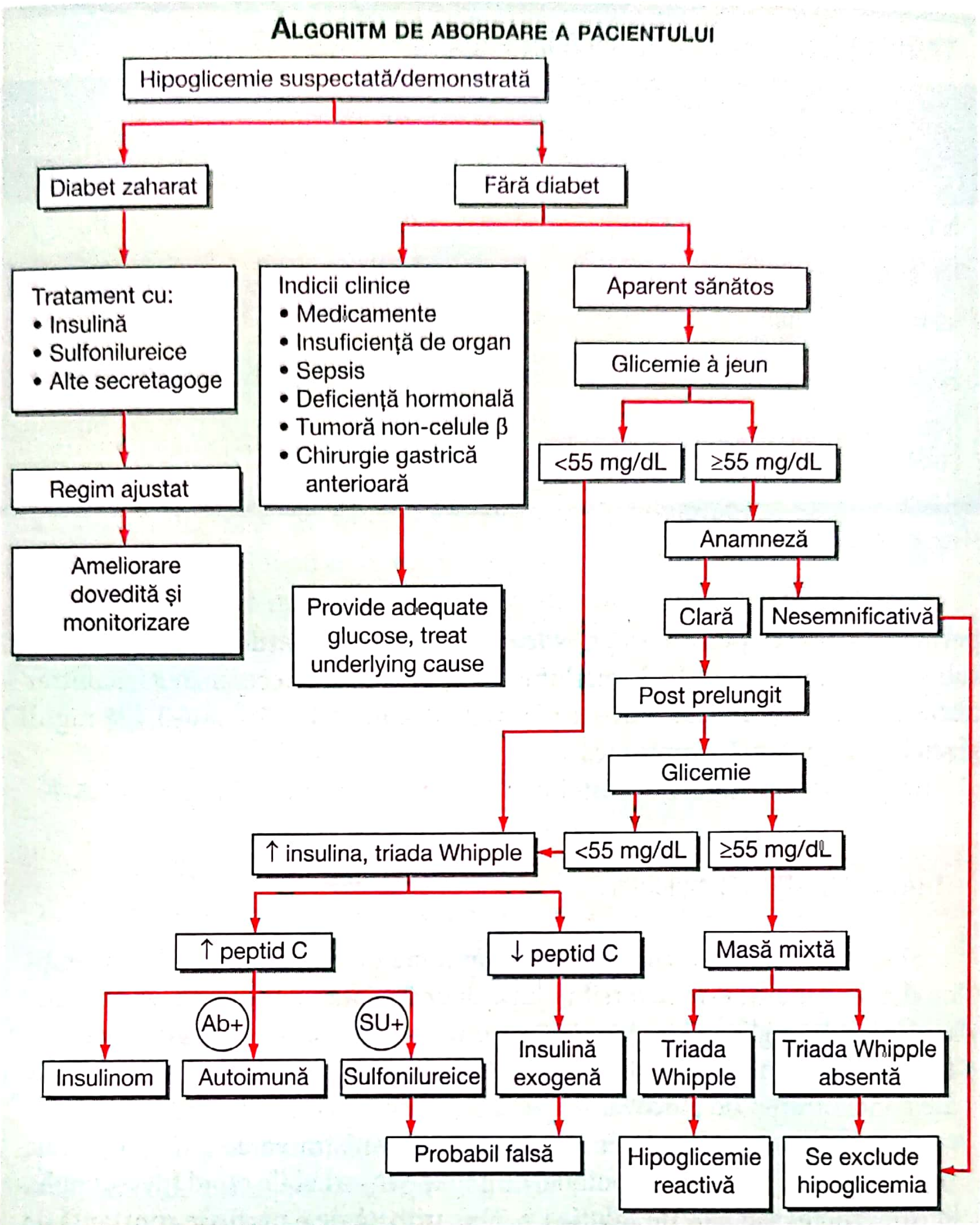


FIGURE 25-1 Abordarea diagnosticului unui pacient cu suspiciune de hipoglicemie în baza unui istoric al simptomelor, a concentrației scăzute de glucoză plasmatică sau a ambelor. Ab+, pozitiv pentru anticorpi împotriva insulinei sau a receptorului de insulină; SU+, pozitiv pentru sufonilureice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul mecanismului hipoglicemic este esențial pentru alegerea unui tratament care previne hipoglicemia recurentă (Fig. 25-1). Tratamentul de urgență este deseori necesar la pacienții la care se suspectează hipoglicemie. Cu toate acestea, în momentul detectării simptomelor trebuie să se recolteze sânge, oricând este posibil înainte de administrarea de glucoză, pentru documentarea valorilor glicemiei. Dacă glicemia este scăzută și cauza hipoglicemiei este necunoscută, ar trebui să fie relizate teste adiționale pe proba de sânge obținută înainte de administrarea glucozei. Acestea ar trebui să includă insulina, proinsulina, peptidul C, valorile sulfonilureicelor, cortizolul și etanolul. În absența unor episoade documentate de hipoglicemie spontană, postul nocturn sau în timpul observației în ambulator va determina câteodată apariția acestei afecțiuni și va

TABELUL 25-1 INTERPRETAREA DIAGNOSTICĂ A HIPOGLICEMIEI

Diagnostic	Glucoză, mmol/L (mg/dL)	Insulină, μU/mL	Peptid C, pmol/L	Proinsulină, pmol/L	Sulfonilureice în urină sau în plasmă
Nonhipoglicemie	≥2,2 (≥40)	<3	<200	<5	Nu
Insulinom	≤2,5 (≤45)	≥3	≥200	≥5	Nu
Insulină exogenă	≤2,5 (≤45)	≥3[a]	<200	<5	Nu
Sulfonilureice	≤2,5 (≤45)	≥3	≥200	≥5	Da
Nemediată de insulină	≤2,5 (≤45)	<3	<200	<5	Nu

[a] Frecvent foarte crescut.

permite evaluarea pentru diagnosticare. Un post extins (de până la 72 de ore) sub supraveghere în cadrul spitalului s-ar putea să fie necesar în caz contrar – testul ar trebui oprit dacă glucoza plasmatică scade sub 2,5 mmol/L (45 mg/dL) şi pacientul prezintă simptome.

Interpretarea rezultatelor testelor à jeun sunt prezentate în Tabelul 25-1.

TRATAMENT Hipoglicemia

Sindromul de nerecunoaştere a simptomelor hipoglicemiei la pacienţii cu diabet zaharat este reversibil după doar 2 săptămâni de evitare cu rigurozitate a hipoglicemiei. Acest lucru implică modificarea pragurilor glicemiei pentru simptomele vegetative simpatice înapoi la valori mai ridicate ale concentraţiei de glucoză.

Terapia acută a hipoglicemiei necesită administrarea de glucoză pe cale orală sau, dacă nu este disponibilă, de glucide absorbabile rapid (de exemplu, suc de fructe) sau 25 g de soluție i.v. 50%, urmată de o perfuzie constantă de dextroză 5% sau 10% dacă este nevoie de terapie parenterală. Hipoglicemia cauzată de sulfonilureice este deseori prelungită, necesitând tratament şi monitorizare pentru 24 de ore sau mai mult. Glucagonul s.c. sau i.m. poate fi folosit la diabetici. Prevenirea hipoglicemiei recurente necesită tratament al cauzei subiacente a hipoglicemiei, inclusiv încetarea sau reducerea dozelor medicamentelor care provoacă probleme, tratamentul afecţiunilor critice, înlocuirea deficienţelor hormonale şi intervenţii chirurgicale pentru insulinoame sau altor tumori. Tratamentul cu diazoxid sau octreotid poate fi folosit pentru controlul hipoglicemiei în insulinomul metastatic inoperabil sau nesidioblastoza. Tratamentul altor forme de hipoglicemie se realizează prin dietă, cu evitarea postului şi ingerarea de mese frecvente şi în cantităţi mici.

Pentru mai multe informaţii, vezi Cryer P. E., Davis S. N.: Hypoglycemia, cap. 345, p. 3003, în HPIM-18.

CAPITOLUL 26

Urgențe infecțioase

ABORDAREA PACIENTULUI Urgențe infecțioase

- Pacienții cu stare febrilă acută necesită atenție de urgență și trebuie să fie evaluați și tratați corespunzător la momentul prezentării pentru a îmbunătăți rezultatul final. O evaluare rapidă a aspectului general oferă o idee subiectivă despre starea pacientului: septică sau toxică.
- *Anamneză*: deși în momentul prezentării simptomele sunt frecvent nespecifice, medicul ar trebui să obțină următoarele elemente din anamneză pentru a putea identifica factorii de risc ai anumitor infecții:
  - Debutul și durata simptomelor, modificări ale severității sau ale progresiei în timp.
  - Factori ce țin de gazdă (de exemplu, alcoolism, folosirea de droguri injectabile) și afecțiuni comorbide (de exemplu, asplenia, diabetul zaharat, infecția cu HIV).
  - Punctul de origine pentru infecțiile invazive (de exemplu, o infecție urinară, gripă, traumatism, arsuri, intervenție chirurgicală recente).
  - Istoricul expunerii (de exemplu, călătorii, animale de companie, dietă, folosirea diferitelor medicamente, istoricul vaccinurilor, al menstruației, contacte sexuale).
- *Examinarea fizică:*este necesarun examen fizic complet, acordând atenție aspectului general, semnelor vitale, testelor de piele și țesuturilor moi, și o evaluare neurologică (inclusiv statusul mintal).
- *Testele de diagnostic*: acestea ar trebui să fie inițiate rapid, de preferat înainte de administrarea de antibiotice.
  - Testele de sânge: culturi, hemoleucogramă cu diferențiere, electroliți, uree, creatinintă, TFL, examenul frotiului (pentru boli parazitare sau transmise de căpușe), strat leucotrombocitar (*buffy coat*).
  - Dacă există suspiciune de meningită, se fac culturi din LCR. Dacă se identifică semne neurologice focale, papiledem sau status mintal anormal, se adminstrează antibiotice după obținerea hemoculturilor, realizați testele imagistice și apoi luați în considerare efectuarea puncției lombare.
  - CT sau RMN pentru a evalua abcesele focale; se fac culturi din leziuni sau raclaje de piele după caz.
  - Nicio procedură de diagnostic nu ar trebui să întârzie tratamentul pentru mai mult de câteva minute.
- *Tratament:* tratamentul empiric cu antibiotice (Tabelul 26-1) este deosebit de important.
  - Terapia adițională (de exemplu, glucocorticoizi sau imunoglobine i.v.) ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea pentru anumite afecțiuni. În meningita bacteriană, dexametazona trebuie să fie administrată înainte sau odată cu prima doză de antibiotic.

TABELUL 26-1 URGENȚE INFECȚIOASE FRECVENTE

Simptome clinice	Posibile etiologii	Tratament	Comentarii
Septiciemie fără un focar clar			
Șoc septic	*Pseudomonas* spp., bacili enterici-Gram-negativi, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.	Vanomicină (1g la 12 ore), *plus* Gentamicină (5mg/kg corp/zi) *plus* Piperacilină/tazobactam (3,375 g la 4 ore) *sau* Cefepim (2g la 12 ore)	Ajustați tratamentul atunci când sunt disponibile datele din testele de culturi. Drotrecogin alfa (activat)[a] sau doze reduse de hidrocortizon sau fludrocortizon[b] ar putea îmbunătăți rezultatul în cazul pacienților cu șoc septic.
Septicemie post-splenectomie	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*	Ceftriaxonă (2g la 12 ore) *plus* Vancomicină (1g la 12 ore)	Dacă este identificată o tulpină β-lactam-senzitivă, se poate întrerupe vancomicina.
Babesioză	*Babesia microti* (SUA) *B. divergens* (Europa)	*Fie* Clindamicină (600 mg x 3/zi) *plus* Chinină (650 mg x 3/zi) *sau* Atovaquone (750 mg la 12 ore) *plus* Azitormicină (500 mg doză de încărcare, apoi 250 mg/zi)	Atovaquone și azitromicina sunt la fel de eficiente ca și clindamicina și chinina, și sunt asociate cu mai puține efecte secundare. Tratamentul cu doxiciclină (100 mg x 2/zi) pentru potențiale co-infecții cu *Borrelia burgdorferi* sau *Anaplasma* spp., poate fi prudent.

Speticemie cu manifestări cutanate

Meningococcemia	*N. meningitidis*	Penicilină (4 mU la 4 ore) *sau* Ceftriaxonă (2 g la 12 ore)	Într-un caz de meningococcemie fulminantă luați în considerare terapia de înlocuire a proteinei C
Febra pătată a Munților Stâncoși (FPRM)	*Rickettsia rickettsii*	Doxiciclină (100 mg x 2/zi)	Dacă sunt luate în calcul atât meningococcemia și FPRM, folosiți ceftriaxonă2g la 12 ore) *plus* doxiciclină (100mg x 2/zi[c]) *sau* cloramfenicol singur (50-75 mg/kg corp/zi în patru doze). Dacă se diagnostichează FPRM, doxiciclina este agentul dovedit a avea o eficacitate superioară.
Purpura fulminans	*S. pneumoniae, H. influenzae,* *N. meningitidis*	Ceftriaxonă (2 g la 12 ore) *plus* Vancomicină (1 g la 12 ore)	Dacă este identificată o tulpină β-lactam-senzitivă, se poate întrerupe vancomicina.
Eritrodermia: sindromul șocului toxic	*Streptococcus* de grup A, *Staphylococcus auerus*	Vancomicină (1 g la 12 ore) *plus* Clinadmicină (600 mg la 8ore)	Dacă se izolează o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină, 2 mU la 4 ore; sau oxacilină, 2g la 4 ore). Locul infecției cu bacteria toxigenică ar trebui tratat chirurgical; în cazurile severe se pot folosi imunoglobuline i.v. [d]
Septicemie cu afectarea țesuturilor moi			
Fasciită necrotizanta	*Streptococcus* de grup A, floră anaerobă/aerobă mixtă, CA-MRSA[e]	Vancomicină (1 g la 12 ore) *plus* Clindamicină (600 mg la 8 ore) *plus* Gentamicină (5 mg/kg corp/zi)	Este esențială evaluarea chirurgicală de urgență. Dacă este izolată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină, 2 mU la 4 ore; sau oxacilină, 2 g la 4 ore).

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 26-1 URGENȚE INFECȚIOASE FRECVENTE (CONTINUARE)

Simptome clinice	Posibile etiologii	Tratament	Comentarii
Septicemie cu afectarea țesuturilor moi			
Mionecroză clostridială	*Clostridium perfringens*	Penicilină (2 mU la 4 ore) *plus* Clindamicină (600 mg la 8 ore)	Este esențială evaluarea chirurgicală de urgență.
Infecții neurologice			
Meningită bacteriană	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*	Ceftriaxonă (2 g la 12 ore) *plus* vancomicină (1 g la 12 ore)	Dacă este identificată o tulpină β-lactam-senzitivă, se poate întrerupe vancomicina. Dacă pacientul are peste 50 de ani sau are o afecțiune comorbidă, adăugați ampicilină (2 g la 4 ore) pentru *Listeria*. Dexametazona (10 mg la 4 ore x 4 zile) îmbunătățește rezultatul pentru pacienții adulți cu meningită (în special cea pneumococică) și LCR tulbure, colorație Gram pozitivă pentru LCR, saunumăr de leucocite în LCR >1 000/mL
Abcese craniene, infecție intracraniană supurativă	*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., anaerobi, bacili Gram-negativi	Vancomicină (1 g la 12 ore) *plus* Metronidazol (500 mg la 8 ore) plus Ceftriaxonă (2 g la 12 ore)	Este esențială evaluarea chirurgicală de urgență. Dacă este identificată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină 4 mU la 4 ore sau oxacilină 2 g la 4 ore).
Malarie cerebrală	*Plasmodium falciparum*	Artesunat (2,4 mg/kg corp i.v. la 0,12 și 24 de ore; apoi odată pe zi)[f] *sau* Chinină (i.v. doză de încărcare cu 20 mg sare/kg corp la 8 ore) *plus* Doxiciclină 100 mg i.v. la 12 ore)	Nu folosiți glucocorticoizi. Folosiți chinidină i.v. dacă chinină i.v. nu este disponibilă. În timpul tratamentului i.v. cu chinidină, tensiunea arterială și funcția cardiacă ar trebui să fie monitorizate continuu, iar glicemia monitorizată periodic.

Abcese spinale epidurale	*Staphylococcus* spp., bacili Gram negativi	Vancomicină (1 g la 12 ore) *plus* Ceftriaxonă (2 g la 24 de ore)	Este esențială evaluarea chirurgicală. Dacă este identificată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină 4 mU la 4 ore sau oxacilină 2 g la 4 ore)
Infecții focale			
Endocardită bacteriană acută	*S. aureus*, streptococi β-hemolitici, grupul HACEK,[g] *Neisseria* spp., *S. pneumoniae*	Ceftriaxonă (2 g la 12 ore) *plus* Vancomicină (1 g la 12 ore)	Ajustați tratamentul atunci când se obțin rezultatele culturilor. Este esențială evaluarea chirurgicală.

[a] Drotrecogin alfa (activat) este administrat într-o doză de 24 μg/kg corp/oră timp de 96 de ore. Acest medicament a fost aprobat pentru tratament la pacienții cu septicemie severă și un risc ridicat de moarte definit de către un scor APACHE II (*Acute Physiology and ChronicHealth Evaluation II*) de cel puțin 25 și/sau insuficiențe multiple de organe.

[b] Hidrocortizon (bolus i.v. de 50 mg la 6 ore) cu fludrocortizon (tablete de 50 μg zilnic pentru 7 zile) ar putea îmbunătăți rezultatul final la pacienții cu septicemie severă, în special în cazul unei insuficiențe suprarenaliene relative.

[c] Tetraciclinele pot fi antagoniste în acțiune față de agenții β-lactam. Se ajustează tratamentulm imediat ce diagnosticul este confirmat.

[d] Doza optimă de imunoglobuline i.v. nu a fost determinată, dar doza medie în studiile observaționale este de 2 g/kg corp (doza totală administrată pe parcursul a 1-5 zile).

[e] *S. aureus* rezistent la meticilină, dobândit în comunitate.

[f] La pacienții diagnosticați cu malarie severă, tratamentul parenteral antimalarie cu doze complete trebuie inițiat cu oricartedintre agenții antimalarici disponibil mai rapid.

[g] *Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, Aggregatibacter* (conoscut în trecut ca *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* și *Kingella kingae.*

MANIFESTĂRI CLINICE SPECIFICE (TABELUL 26-1)

Septicemie fără un focar evident al infecției primare

1. Șoc septic: s-ar puteaca inițial să nu fie evidentă localizarea primară a infecției.
2. Infecții grave la pacienții asplenici:
   a. Majoritatea infecțiilor apar în primii doi ani după splenectomie, cu o mortalitate de aproximativ 50%.
   b. Majoritatea infecțiilor sunt cauzate de microorganisme capsulate; *Streptococcus pneumoniae* este cel mai frecvent întâlnit.
3. Babesioza: o istorie recentă de călătorii în zone endemice ridică posibilitatea acestui diagnostic.
   a. Simptome nespecifice apar la 1-4 săptămâni după mușcătura unei căpușe și progresează la insuficiență renală, insuficiență respiratorie acută și CID.
   b. Asplenie, vârstă > 60 ani, afecțiuni imunosupresive subiacente, infecții cu specia europeană *Babesia divergens* și coninfecție cu *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme) sau *Anaplasma phagocytophilum* sunt factori de risc pentru afecțiuni severe.
4. Tularemia și ciuma pot produce sindroame tifoidice sau septice cu o rată de mortalitate de aproximativ 30% și ar trebui luate în considerare în condițiile epidemiologice potrivite.
5. Febră hemoragică virală: boală virală zoonoticădeterminată de rezervoare animale sau având ca vectori artropodele (de exemplu, febra Lassa în Africa, febra hemoragică provocată de hantavirus cu sindrom renal în Asia, ebola și infecții cu virus Marburg în Africa, și febra galbenă în Africa și America de Sud. Febra dengue este cea mai răspândită boală arbovirală la nivel mondial; forma hemoragică este cea mai severă, cu o triadă de manifestări: hemoragie, scurgeri de plasmă și un număr de trombocite <100 000/μL. Mortalitatea este de 10-20%, dar se apropie de 40% dacă apare sindromul de șoc dengue. Tratamentul suportiv și înlocuirea de lichide pot salva viața pacientului.

Septicemie cu manifestări cutanate

1. Rash maculopapular: de obicei nu reprezintă o urgență, dar poate apărea timpuriu în meningococcemia sau boala rickettsială.
2. Peteșii: necesită atenție urgentă atunci când sunt acompaniate de hipotensiune arterială sau semne de toxicitate.
   a. Meningococcemia: copiii mici și contacții lor din casă au risculcel mai ridicat; epidemiile apar în școli, centrele de îngrijire pe timp de zi și cazarmele militare.
      i. Peteșiile apar mai întâi la glezne, articulația mâinilor, zona subaxilară, mucoase și evoluează la purpură și CID.
      ii. Alte simptome includ: cefalee, greață, mialgii, status mintal alterat și meningism.
      iii. Rata mortalității este de 50-60%; inițierea timpurie a tratamentului poate salva viața pacientului.
   b. Febra pătată a Munților Stâncoși: pot fi de obicei identificate un istoric de mușcătură de căpușă și/sau călătorie sau activități în aer liber.
      i. Rash-ul apare până în ziua 3 (dar nu apare niciodată în 10-15% dintre cazuri). Maculele decolorate devin hemoragice, începând cu articulațiile mâinilor și glezne, extinzându-se la membrele inferioare și trunchi (extindere centripetă), apoi pe palme și tălpi.

ii. Alte simptome includ cefalee, stare generală de rău, mialgii, greață, vărsături și anorexie. În cazuri severe, pot apărea hipotensiune arterială, encefalită și comă.

c. Alte boli provocate de Rickettsia: febra pătată mediteraneană (Africa, Asia de Sud-Vest și Sud-Centrală, sudul Europei) este caracterizată de o crustă de inoculare la locul mușcăturii de căpușă și are o rată a mortalității de aproximativ 50%. Tifosul epidemic apare în zonele infestate cu păduchi, de obicei în zone sărace din punct de vedere economic, zoene de război sau dezastru natural; rata mortalității este de aproximativ 10-15%. În tifosul de căpușă tropicală (Asia de Sud-Est și zona Pacificului de Vest), microorganismul etiologic se găsește în zonele cu vegetație bogată de arbuști (de exemplu, malurile râurilor); 1-35% dintre pacienți decedează.

3. Purpura fulminans: manifestări cutanate de CID cu zone echimotice mari și bule hemoragice. Este asociată în principal cu *Neisseria meningitidis*, dar poate fi de asemenea asociată cu *S. pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* la pacienții asplenici.
4. Ectimă cangrenoasă: vezicule hemoragice cu zonă de necroză centrală și ulcerații și o margine eritematoase, care apare la pacienții cu șoc septic produs de *Pseudomonas aeruginosa* sau *Aeromonas hydrophila*.
5. Leziuni hemoragice sau buloase: pot fi cauzate de *Escherichia coli* și microorganisme din genul *Vibrio* (*V. vulnificus* și alti vibrioni nonholerici din apa sărată sau crustacee proaspete contaminate), *Aeromonas* și *Klebsiella*, în special la pacienții cu afectare hepatică.
6. Eritrodermia: rash difuz, asemănător cu arsura solară, deseori asociat cu sindromul șocului toxic (TSS, definit pe criterii clinice: hipotensiune arterială, insuficiență multiplă de organe, febră și rash) la pacienții bolnavi acut; eritrodermia este mai frecventă în TSS provocat de stafilococi decât în TSS provocat de streptococi.

Septicemie cu punct de plecare în țesuturi moi/țesut muscular

1. Fasciită necrotizantă: este caracterizată de o necroză extinsă a țesutului subcutanat și a fasciilor; în general, este provocată de streptococi de grup A
   a. La examinare se observă febră ridicată și durere exagerată în comparație cu semnele fizice identificate; zona infectată este roșie, caldă, lucioasă și extrem de sensibilă. Reducerea durerii în absența tratamentului este un semn care reprezintă distrugerea nervilor periferici.
   b. Factori de risc sunt: traumatisme, varicelă, naștere și condiții comorbide (de exemplu, diabet zaharat, boala vasculară periferică, droguri i.v.).
   c. Rata mortalității este de aproape 100% fără intervenție chirurgicală, >70% odată cu instalarea TSS și 15-34% per total.
2. Mionecroză clostridială: se asociază deseori asociată cu traumatisme sau intervenții chirurgicale și cu apariția de cangrenă necrotizantă masivă la câteva ore de la debut.
   a. Cazurile spontane sunt asociate cu infecția produsă de *Clostridium septicum* și neoplasme subiacente.
   b. Durerea și aspectul toxic nu sunt proporționale cu semnele fizice. Pacienții sunt apatici și au sentimentul de moarte iminentă.
   c. Pielea care acoperă zona afectată este marmorată, de culoare maro-bronz și edematoasă. Pot fi prezente crepitațiile. Din leziunile buloasese curge un lichid serosangvinolent cu miros dulceag sau ca de șoarece.
   d. Rata mortalității este de 12% pentru mionecroza extremităților, 63% pentru mionecroza trunchiului și >65% pentru mionecroza spontană.

Infecții neurologice cu sau fără șoc septic

1. Meningită bacteriană: majoritatea cazurilor întâlnite la adulți sunt cauzate de *S. pneumoniae* (30-50%) sau *N. meningitidis* (10-35%).
   a. Triada caracteristică clasică (cefalee, meningism și febră) apare doar la jumătate până la două treimi dintre pacienți.
   b. Hemoculturile sunt pozitive la 50-70% dintre pacienți.
   c. Semnele predictive pentru o evoluție nafavorabilă includ meningită cauzată *S. pneumoniae*, comă, detresa respiratorie, hipotensiune arterială, proteinorahie > 2,5 g/L, glicorahie < 10 mg/dL, leucocite în sângele periferic < 5 000/μL și Na^+ seric < 135 mmol/L.
2. Abcese cerebrale: sunt deseori prezente fără semne sistemice. Manifestările clinice sunt mai degrabă ale unei leziuni cerebrale ocupatoare de spațiu.
   a. 70% dintre pacienți prezintă cefalee și/sau status mintal alterat, 50% au semne neurologice de focar și 25% prezintă edem papilar.
   b. Leziunile se dezvoltă dintr-un focar învecinat (de exemplu, sinuzită sau otită) sau în urma unor infecții hematogene (de exemplu, endocardită).
   c. >50% dintre cazuri sunt polimicrobiene, implicând atât microorganisme aerobe (în principal streptococci), cât și anaerobe.
   d. Mortalitatea este scăzută, dar morbiditatea este crescută (30–55%).
3. Abcese epidurale intracraniene și spinale (ICEA și SEA): cazurile de ICEA sunt rare în SUA, dar cele de SEA sunt în creștere ca frecvența. Ambele sunt mai des întâlnite în zone cu acces limitat la îngrijire medicală.
   a. ICEA sunt în mod normal polimicrobiene și se manifestă cu febră, modificări ale statusului mintal și durere de gât.
   b. SEA sunt cauzate în mod normal de focare hematogene (cel mai frecvent microorganism izolat fiind stafilococcul) și se manifestă cu febră, sensibilitate spinală localizată și durere de spate.
4. Malarie cerebrală: ar trebui să fie luată în considerare de urgență la pacienții care au călătorit recent în zone endemice și care prezintă o afecțiune febrilă și semne neurologice.
   a. Infecții fulminante cu *Plasmodium falciparum* sunt asociate cu febră > 40^0 C, hipotensiune arterială, icter, ARDS și hemoragii. Rigiditatea nucală și fotofobia sunt rare.
   b. Infecțiile neidentificate au ca rezultat o rată a mortalității de 20-30%.

Sindroame focale cu evoluție fulminantă

1. Mucormicoză rinocerebrală: se prezintă cu stare subfebrilă, durere redusă în sinusuri, diplopie, status mintal alterat, edem conjunctival, proptoză, leziuni ale palatului dur care respectă linia mediană și cornete nazale necrozate; în general, apare la pacienții cu sistem imunitar afectat.
2. Endocardită bacteriană acută: se manifestă cu febră, oboseală și stare de rău până în 2 săptămâni de la infecție și este asociată cu distrugere valvulară rapidă, edem pulmonar și abcese miocardice.
   a. Cauzele includ *Staphylococcus aureus, S. pneumoniae, Listeria monocytogenes, Haemophilus* și streptococi din grupeleul A, B sau G.
   b. Deși se pot întâlni leziuni Janeway (macule hemoragice pe palme sau plante), alte fenomene embolice (de exemplu, peteșii, pete Roth, hemoragii subunghiale) sunt mai puțin frecvente.

   c. Sunt caracteristice distrugere valvulară rapidă, edemul pulmonar, hipotensiunea arterială, abcesele miocardice, anomaliile de conducere și aritmiile, precum și embolii arteriali majori cu infarct tisular.
   d. Rata mortalității este de 10-40%.
3. Antrax inhalator: este de mare interes, având în vedere potențialul de folosire a *Bacillus anthracis* ca agent de bioterorism.
   a. Simptomele clinice sunt nespecifice, dar radiografiile toracice arată lărgire mediastinală, infiltrate pulmonare și revărsat pleural.
   b. Meningita hemoragică apare la 38% dintre pacienți.
   c. Este necesară terapia antimicrobiană de urgență, ideal cu un regim plurimedicamentos în perioada prodromală.
4. Gripa aviară (H5N1): prezentă în principal în Asia de Sud-Est după contactul cu păsări. Pacietul poate dezvolta rapid pneumonie bilaterală, ARDS și insuficiență multiplă de organe, rezultând în final moartea. Transmiterea de la om la om este rară.
5. Sindromul pulmonar cu hantavirus: apare în principal după contactul cu rozătoare în zonele rurale din sud-vestul SUA, Canada și America de Sud.
   a. Un prodrom viral nespecific poate progresa rapid la edem pulmonar, insuficiență respiratorie, insuficiență miocardică și moarte.
   b. Într-un cadru epidemiologic potrivit, debutul timpuriu al trombocitopeniei poate diferenția acest sindrom de alte afecțiuni febrile.

Pentru mai multe informații, vezi Barlam T. F., Kasper D. L.: Aproach to the Acutely Ill Infected Febrile Patient, cap. 121, p. 1023, în HPIM-18.

CAPITOLUL 27
Urgențe oncologice

Urgențele la pacienții cu cancer pot fi clasificate în 3 grupuri: efecte ale expansiunii tumorilor, efecte metabolice sau hormonale mediate de produșii tumorali și complicații ale tratamentului.

URGENȚE ONCOLOGICE STRUCTURALE/OBSTRUCTIVE

Cele mai frecvent întâlnite probleme sunt sindromul de venă cavă superioară, revărsatul pericardic, compresia măduvei spinării, convulsii (Cap. 193) și/sau presiune intracraniană crescută; și obstrucții intestinale, urinare sau biliare. Ultimele trei afecțiuni sunt discutate în Cap. 276 din HPIM-18.

SINDROMUL DE VENĂ CAVĂ SUPERIOARĂ

Obstrucția venei cave superioare reduce returul venos de la cap, gât și extremitățile superioare. Aproximativ 85% dintre cazuri sunt cauzate de cancerul pulmonar; limfomul și tromboza cateterului venos central pot fi, de asemenea,

cauze.Pacienţii prezintă frecvent inflamaţii la nivelul feței, dispnee și tuse. În cazuri severe, tumorile mediastinale pot provoca obstrucţia traheei. La examinarea fizică se observă dilatarea venelor gâtului şi a venelor colaterale pe partea anterioară a peretelui toracic. Radiografiile toracice prezintă lărgirea mediastinului superior; 25% dintre pacienţi au revărsat pleural pe partea dreaptă.

TRATAMENT **Sindromul de venă cavă superioară**

Pentru cancerul pulmonar cu alte celule decât cele mici, tratamentul de elecţie este radioterapia; în cazul cancerului cu celule mici şi al limfomului, pe lângă radioterapie este eficientă şi adăugarea de chimioterapie. Simptomele reapar la 10-30% dintre pacienţi şi pot fi temporar rezolvate prin inserţia de stenturi venoase. Cateterele centrale blocate care provoacă acest sindrom ar trebui înlăturate şi ar trebui iniţiată terapia cu anticoagulante.

EFUZIUNEA/TAMPONADA PERICARDICĂ

Acumularea de lichid în pericard împiedică umplerea corespunzătoare a cordului şi reduce debitul cardiac. Cel mai frecvent întâlnită la pacienţii cu cancer pulmonar sau de sân, leucemie sau limfom, tamponada pericardică poate să apară de asemenea şi ca o complicaţie tardivă a radioterapiei mediastinale (pericardită constrictivă). Simptomele frecvent întâlnite sunt dispnee, tuse, durere tortacică, ortopnee şi slăbiciune. Revărsatul pleural, tahicardia sinusală, distensia venoasă jugulară, hepatomegalia şi cianoza sunt manifestări clinice întâlnite frecvent.Pulsul paradoxal, reducerea zgomotelor cardiace, pulsul alternant şi frecătura pericardică sunt mai puţin frecvente în boala pericardică malignă decât în cea benignă. Pentru diagnostic se realizează ecocardiografia; pericardiocenteza poate arăta exsudat seros sau hemoragic, iar examenul citologic evidenţiază celule maligne.

TRATAMENT **Efuziunea/tamponada pericardică**

Drenajul lichidului din sacul pericardic poate salva viaţa pacientului până la realizarea unei intervenţii chirurgicale definitive (pericardiotomie sau pericardectomie).

COMPRESIA MĂDUVEI SPINĂRII

Tumorile primare la nivelul măduvei spinării sunt rare, iar compresia acesteia este cel mai frecvent cauzată de metastazele epidurale de la corpurile vertebrale implicate în tumori, în special de la prostată, plămâni, sân, limfoame şi mieloame primare. Pacienţii prezintă dureri de spate, agravate în momentul în care sunt în poziţie culcată, cu sensibilitate locală. Poate apărea pierderea controlului micţiunii şi al defecaţiei. La examinarea fizică se evidenţiază pierderea sensibilităţii sub o linie orizontală la nivelul trunchiului(denumită *nivel senzorial*), care de obicei corespunde cu una sau două vertebre sub locul compresiei. Sunt întâlnite frecvent paralizia şi spasticitatea membrelor inferioare şi reflexe hiperactive cu flexie dorsală a degetelor la testul Babinski. Radiografiile de coloană vertebrală pot arăta eroziunea pediculilor (semnul „clipitul bufniţei"), leziuni litice sau sclerotice de corp vertebral şi colaps vertebral. Colapsul de sine stătător nu este un indicator de încredere pentru prezenţa unei tumori, acesta

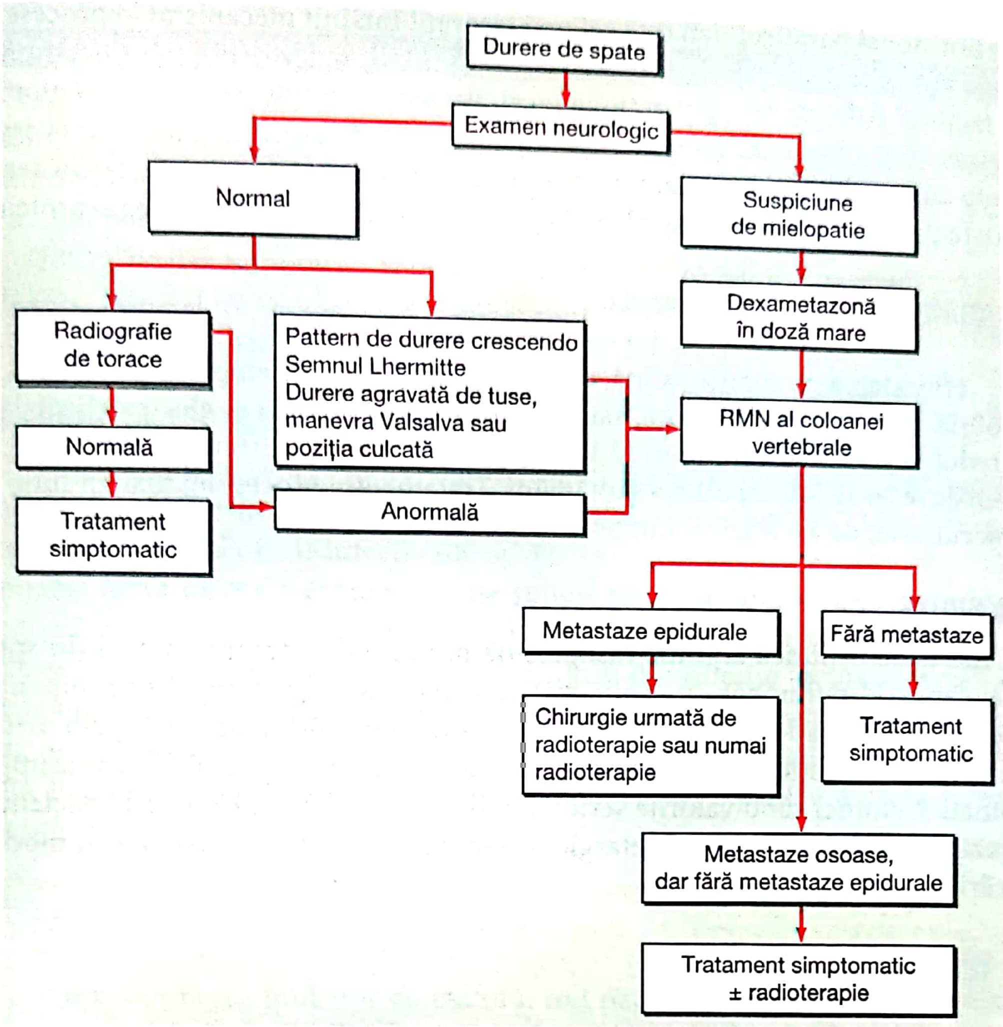


FIGURA 27-1 Managementul pacienților cu cancer care prezintă durere de spate.

fiind o manifestare a unei afecțiuni mult mai frecvent întâlnite, osteoporoza. La examenul RMN se poate vizualiza măduva spinării pe toată lungimea acesteia și determina extinderea implicării tumorii.

TRATAMENT **Compresia măduvei spinării (Vezi Fig. 27-1)**

Radioterapia plus administrarea de dexametazonă, 4 mg i.v. sau per os la 4 ore, este de succes în oprirea simptomelor la aproximativ 75% dintre pacienții care sunt diagnosticați cât încă sunt mobili. Intervenția chirurgicală are o rată de recuperare mai bună, dar poate fi extensivă (rezecția corpului vertebral cu stabilizarea coloanei vertebrale). Doar 10% dintre pacienții cu paralizia membrelor inferioare își recuperează abilitatea de a se deplasa.

SINDROAME PARANEOPLAZICE

Majoritatea sindroamelor paraneoplastzice au un debut insidios (Cap. 83). Hipercalcemia, sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) și insuficiența suprarenală se pot manifesta ca urgențe medicale.

HIPERCALCEMIA

Cel mai frecvent întâlnit sindrom paraneoplastzic, hipercalcemia apare la aproximativ 10% dintre pacienții cu cancer, în special la cei cu cancer pulmonar, de sân, cap și gât, renal și mielom. Resorbția osoasă mediată de proteina legată

de hormonal paratiroidian este cel mai frecvent întâlnit mecanism; în procesele osoase implicate în tumori interleukina 1 (IL-1), IL-6, factorul necrotic tumoral și factorul β de creștere pot acționa local. Pacienții prezintă de obicei simptome nespecifice: oboseală, anorexie, constipație, slăbiciune. Hipoalbuminemia asociată cu neoplasmul poate agrava simptomele pentru orice nivel de calciu seric existent deoarece mai mult calciu va fi liber în comparație cu cel legat proteic.

TRATAMENT **Hipercalcemia**

Hidratarea cu soluție salină, agenții antiresorbție (de emplu, pamidronat, 60-90 mg i.v. timp de 4 ore, sau zoledronat, 4-8 mg i.v.) și glucocorticoizii reduc nivelul calciului în mod semnificativ în 1-3 zile. Efectele tratamentului durează de obicei câteva săptămâni. Tratamentul procesului malign subiacent este, de asemenea, important.

SIADH

Indus de acțiunea arginin-vasopresină produsă de anumite tumori (în special cancerul pulmonar cu celule mici), SIADH este caracterizat prin hiponatremie, urină inadecvat de concentrată, și excreție ridicată de sodiu prin urină în absența depleției de volum. Majoritatea pacienților cu SIADH sunt asimptomatici. Atunci când valorile serice ale sodiului scad sub 115 meq/L, pacienții prezintă anorexie, depresie, letargie, iritabilitate, confuzie, slăbiciune și modificări de personalitate.

TRATAMENT **SIADH**

Restricția aportului de apă controlează formele minore. Demeclociclina (150-300 mg p.o. x 3-4/zi) inhibă efectele vasopresinei asupra tubulilor renali, dar are un debut lent al acțiunii (o săptămână). Tratamentul procesului malign subiacent este, de asemenea, important. Dacă pacientul prezintă modificări ale statusului mintal cu valori ale sodiului seric <115 mmol/L, perfuzia de soluție salină normală plus furosemid pentru creșterea eliberării de apă liberă pot oferi o îmbunătățire rapidă a stării generale. Rata de corecție nu ar trebui să depășească 0,5-1 meq/L pe oră. Modificări mai rapide pot produce schimburi de lichide care duc la leziuni pe creier.

INSUFICIENȚA SUPRARENALIANĂ

Infiltrația glandelor suprarenale produsă de o tumoră și distrugerea acestora ca urmare a hemoragiei sunt două dintre cele mai frecvent întâlnite cauze. Simptome cum ar fi greața, vărsăturile, anorexia și hipotensiunea arterială ortostatică pot fi atribuite unui cancer progresiv sau efectelor secundare a tratamentului. Anumite tratamente (de exemplu, ketoconazol, aminoglutetimidă) pot interfera în mod direct cu sinteza steroizilor în glandele suprarenale.

TRATAMENT **Insuficiența suprarenaliană**

În urgențe, un bolus de 100 mg i.v. de hidrocortizon este urmat de perfuzie continuă cu 10 mg/oră. În circumstanțe neurgente, dar stresante, se administrează 100-200 mg/zi p.o. de hidrocortizon ca doză de început, redus apoi treptat la 15-37,5 mg/zi pentru întreținere. Fludrocortizonul (0,1 mg/zi) poate să fie necesar în prezența hiperkaliemiei.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Complicațiile tratamentului cancerului pot apărea în mod acut sau doar la mulți ani după tratament. Toxicitatea poate fi legată de agenții folosiți pentru tratarea cancerului sau de răspunsul cancerului la tratament (de exemplu, lăsarea unei perforații într-un organ cavitar sau complicații metabolice cum ar fi sindromul de liză tumorală). Mai multe complicații de tratament se prezintă ca urgențe. Febra și neutropenia, precum și sindromul de liză tumorală vor fi discutate aici; altele sunt discutate în Capitolul 276 din HPIM-18.

FEBRA ȘI NEUTROPENIA

Mulți pacienți cu cancer sunt tratați cu agenți mielotoxici. Atunci când numărul granulocitelor din sângele periferic <1 000/μL, riscul apariției infecției este crescut substanțial (48 de infecții/100 de pacienți). Un pacient neutropenic care prezintă febră (>38°C) ar trebui să fie supus unei examinări fizice cu atenție specială asupra leziunilor dermei, a mucoaselor, a locurilor cateterelor i.v. și a zonei perirectale. Două seturi de hemoculturi din diferite locuri ar trebui să fie realizate și, de asemenea, o radiografie toracică, și orice teste adiționale dictate de anamneză si examinarea fizică. Orice colecție de lichid ar trebui analizată și urina și/sau alte lichide examinate la microscop pentru a căuta semne de infecție.

TRATAMENT **Febra și neutropenia**

După obținerea probelor de cultură, toți pacienții trebuie să primească tratament i.v. cu antibiotice cu spectru larg (de exemplu, ceftazidim, 1 g la 8 ore). Dacă infecția este localizată, schema de antibiotice trebuie concepută pentru a viza microorganismele ce pot să cauzeze infecția. De obicei, terapia trebuie începută cu un agent sau agenți care vizează atât microorganisme Gram-negative, cât și Gram-pozitive. Dacă febra se rezolvă, tratamentul ar trebui să continue până la disparița neutropeniei. Dacă neutropenia febrilă persistă după 7 zile, ar trebui să se adăuge și amfotericină B (sau alt agent antifungic cu spectru larg) la regimul de antibiotice.

SINDROMUL DE LIZĂ TUMORALĂ

Atunci când tumorile cu creștere rapidă sunt tratate cu scheme eficiente de chimioterapiei, celulele canceroase distruse pot elibera în cantități mari produși de descompunere a acizilor nucleici (în principal acid uric), potasiu, fosfat și acid lactic. Creșterea cantității de fosfat poate duce la hipocalcemie. Cantitatea crescută de acid uric, mai ales în debutul acidozei, poate precipita tubii renali și duce la insuficiență renală. Insuficiența renală poate exacerba hipercalemia.

TRATAMENT **Sindromul de liză tumorală**

Prevenirea este cea mai bună abordare. Se menține hidratarea cu 3 L/zi soluție salină, pH-ul urinar >7 cu administrarea de bicarbonat și se începe administrarea de allopurinol, 300 mg/m^2 pe zi, cu 24 de ore înainte de debutul chimioterapiei. Odată începută chimioterapia, monitorizați electroliții serici la fiecare 6 ore. Dacă după 24 de ore, acidul uric (> 8 mg/dL) și creatinina serică (> 1,6 mg/dL) sunt crescute, administrarea de rasburicase (urat

oxidază recombinantă), 0,2 mg/kg corp i.v., reduce valoarea acidului uric. Dacă potasiul seric este >6 meq/L și apare insuficiența renală, ar putea fi nevoie de dializă. Valorile calciului trebuie menținute în limite normale.

Pentru mai multe informații, vezi Finberg R.: Iinfections in Patients with Cancer, cap. 86, p. 712; Jameson J. L., Longo D. L.: Paraneoplastic Syndromes; Endocrinologic/Hematologic, cap. 100, pag. 826, și Gucalp R., Dutcher J.: Oncologic Emergencies, cap. 276, p. 2266, în HPIM-18.

CAPITOLUL 28
Șocul anafilactic

DEFINIȚIE

O reacție sistemică de hipersensibilitate la contactul cu un alergen ce poate pune în pericol viața pacientului; aceasta poate apărea la câteva minute de la expunerea la o substanță iritantă. Manifestările clinice includ probleme respiratorii, prurit, urticarie, inflamarea mucoaselor, probleme gastrointestinale (inclusiv greață, vărsături, dureri abdominale și diaree) și colaps vascular. Aproape orice alergen poate declanșa o reacție anafilactică, dar printre cei mai frecvenți alergeni găsim proteine, cum ar fi antiseruri, hormoni, extracte cu polen, venin de Hymenoptera și alimente; medicamente, în special antibiotice; și agenți de diagnostic cum ar fi substanțe de contrast cu administrare i.v.. Atopia nu pare să predispună la anafilaxie ca urmare a expunerii la penicilină sau venin. Reacțiile anafilactice la transfuzii sunt discutate în Cap. 9.

MANIFESTĂRI CLINICE

Timpul până la debut este variabil, dar simptomele apar de obicei la câteva secunde până la câteva minute de la expunere la antigenul în cauză.

- Respiratorii: inflamația mucoaselor, răgușeală, stridor, wheezing.
- Cardiovasculare: tahicardie, hipotensiune arterială.
- Cutanate: prurit, urticarie, angioedema.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe istoricul expunerii la diferete substanțe cu dezvoltarea ulterioară a complexului de simptome caracteristic.

TRATAMENT Șocul anafilactic

Simptomele moderate cum ar fi pruritul și urticaria pot fi controlate prin administrarea de 0,3-0,5 mL de epinefrină (adrenalină) 1:1 000 (1 mg/mL) s.c. sau i.m., cu repetarea dozei după nevoie la intervale de 5 până la 20 de minute în cazul reacțiilor severe.

O perfuzie i.v. ar trebui să fie inițiată pentru administrarea de 2,5 mL de soluție cu epinefrină 1:10 000 la intervale de 5 până la 10 minute, și, în caz de hipotensiune arterială refractară, ser fiziologic normal, și agenți vasopresori, de exemplu, dopamină.

Epinefrina are efecte atât α-colinergice, cât și β-colinergice, având ca rezultat o vasoconstricție și relaxare a musculaturii netede bronșice. Beta-blocantele sunt relativ contraindicate la persoanele cu risc de dezvoltare a șocului anafilactic.

Dacă este necesar, ar trebui folosite următoarele tratamente:

- Antihistaminice, de exemplu, difenhidramina 50-100mg i.m sau i.v.
- Albuterol nebulizat sau aminofilină 0,25-0,5 g i.v. pentru bronhospasm.
- Oxigen.
- Glucocorticoizi (medrol 0,5-1 mg/kg i.v.); nu este folositor pentru manifestări acute, dar poate împiedica reapariția hipotensiunii arteriale, a bronhospasmului sau a urticariei.
- Pentru materialele antigenice injectate la nivelul unei extremități se iau în considerare: folosirea unui garou proximal de locul administrării, 0,2 mL de epinefrină 1:1 000 la locul administrării, înlăturarea acului insectei dacă este prezent.

PROFILAXIE

Măsurile de prevenire includ: evitarea antigenului provocator, acolo unde este posibil; testarea pielii și desensibilizarea la diverse substanțe, cum ar fi penicilina și veninul de Hymenoptera, dacă este necesar. Persoanele alergice trebuie să poarte o brățară de avertizare și să aibă acces imediat la o trusă cu epinefrină (neexpirată).

Pentru mai multe informații, vezi Austen K. F.: Allergies, Anaphylaxis and Systemic Mastocytosis, cap. 317, p. 2707, în HPIM-18.

CAPITOLUL 29

Mușcături, înțepături și intoxicații cu venin de organisme marine

MUȘCĂTURI DE MAMIFERE

- Anual în SUA se produc aproximativ 300 de mușcături de câini și pisici la 100 000 de locuitori, cele mai multe dintre acestea fiind produse de animale domestice.
- În general, microflora de la nivelul plăgii mușcate reflectă flora orală a animalului care a produs-o.
- Prin intermediul mușcăturilor produse de diferite animale se pot transmite turbarea și tularemia.

MUȘCĂTURI DE CÂINE

- **Epidemiologie:** Câinii mușcă ≥ 4,7 milioane de oameni pe an, cauzând 80% dintre toate mușcăturile de animale; 15-20% dintre aceste mușcături se infectează.
- **Bacteriologie:** include microorganisme aerobe și anaerobe, cum ar fi streptococci β-hemolitici; *Eikenella corrodens; Capnocytophaga canimorsus*; și specii de *Pasteurella, Staphylococcus, Actinomyces* și *Fusobacterium*.

- **Caracteristici clinice:** de obicei se manifestă în primele 8-24 de ore după mușcătură ca celulită locală cu secreție purulentă, câteodată cu miros urât. Se poate produce ăspândirea sistemică a infecției (de exemplu, bacteriemie, endocardită, abcese cerebrale). Infecția cu *C. canimorsus* se manifesta ca sindrom septicemic, CID și insuficiență renală, în special la pacienții splenectomizați, cu disfuncție hepatică sau imunosupresați.

MUȘCĂTURI DE PISICI

- **Epidemiologie:** mușcăturile și zgârieturile de pisică se infectează în > 50% dintre cazuri.
- **Bacteriologie:** include microoorganisme similare cu cele implicate în mușcăturile de câine. *Pasteurella multocida* și *Bartonella henselae*, vectorul bolii zgârieturii de pisică, sunt patogeni importanți asociați cu pisicile.
- **Caracteristici clinice:** infecțiile *P. multocida* pot provoca inflamații și secreții purulente în primele câteva ore după mușcătură. Se poate produce diseminare (de exemplu, bacteriemie, pneumonie). Din cauza penetrării țesuturilor profunde de către incisivii ascuțiți și înguști ai felinelor, mușcăturile de pisică sunt mult mai probabile să provoace artrită septică și osteomielită decât cele de câine.

ALTE MUȘCĂTURI PROVOCATE DE MAMIFERE NEUMANE

- Maimuțele din Lumea Veche (speciile *Macaca*): prin mușcături se poate transmite virusul herpes B (*Herpesvirus simiae*), care provoacă infecții ale SNC cu rată ridicată de mortalitate.
- Morsele, focile, urșii polari: mușcăturile pot cauza o infecție supurativă cronică, numită *deget de focă*, cauzată probabil de speciile de *Mycoplasma*.
- Mici rozătoare (și prădătorii lor): mușcăturile pot transmite febra mușcăturii de șobolan cauzată de *Streptobacillus moniliformis* (în SUA) sau *Spirillum minor* (în Asia).
  - Febra mușcăturii de șobolan apare după ce plaga inițială s-a vindecat, o trăsătură ce o diferențiază de o infecție acută a mușcăturii.
- Infecțiile cu *S. moniliformis* se manifestă la 3-10 zile după mușcătură cu febră, frisoane, mialgii, dureri de cap și artralgii severe migratorii urmate de un rash maculopapular la nivelul palmelor și al tălpilor. Boala poate progresa la abcese metastatice, endocardită, meningită și pneumonie.
  - Febra Haverhill este o infecție cu *S. monoliformis* dobândită prin laptele sau apa contaminată și are manifestări similare cu acelea descrise mai sus.
    - Infecțiile cu *S. minor* provoacă durere locală, inflamație roșie-violacee la nivelul mușcăturii, limfangită și limfadenopatie regională la 1-4 săptămâni după mușcătură, cu evoluție spre o afecțiune sistemică nespecifică.

MUȘCĂTURĂ UMANĂ

- **Epidemiologie:** mușcăturile umane se infectează în 10-15% dintre cazuri.
  - Afecțiunile ocluzionale sunt provocate de mușcături: leziunile de *pumn încleștat* apar atunci când pumnul unui individ lovește dinții altuia și sunt predispuse la infecții serioase.
  - Leziunile de pumn încleștat sunt mai frecvente și în mod tipic determină infecții mai grave (de exemplu, artrită septică, tenosinovită).
- **Bacteriologie:** vezi Tabelul 29-1.

TABELUL 29-1 MANAGEMENTUL PLĂGILOR INFECTATE CA URMARE A MUŞCĂTURILOR DE ANIMALE ŞI OM

Specia	Patogeni izolați în mod frecvent	Antibiotic(e)[a] preferate	Alternative pentru pacienții alergici la penicilină	Profilaxia recomandată pentru plăgile neinfectate timpuriu	Alte lucruri de luat în considerare
Câine	*Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida*, anaerobi, *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilină/clavulanat (250-500 mg p.o. x 3/zi) *sau* ampicilină/sulbactam (1,5-3 g i.v. la 6 ore	Clindamicină (150-300 mg p.o. x 4/zi) plus fie TMP-SMX (1 tabletă DS p.o. x 2/zi) *sau* ciprofloxacină (500 mg p.o. x 2/zi)	Câteodată [b]	Luați în considerare profilaxia pentru rabie
Pisică	*P. multocida*, *S. aureus*, anaerobi	Amoxicilină/clavulanat *sau* ampicilină/sulbactam ca mai sus	Clindamicină plus TMP-SMX ca mai sus *sau* o fluorochinolonă	De obicei	Luați în considerare profilaxia pentru rabie. Evaluați dacă există penetrarea articulației/a osului
Om, ocluzional	*S. viridans*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, anaerobi	Amoxicilină/clavulanat *sau* ampicilină/sulbactam ca mai sus	Eritromicină (500 mg p.o. x 4/zi) *sau* o fluorochinolonă	Întotdeauna	Evaluați dacă există implicarea tendonului, a nervului sau a articulației
Om, pumn încleștat	La fel ca pentru ocluzională plus *Eikenella corrodens*	Ampicilină/sulbactam ca mai sus *sau* imipenem (500 mg la 6 ore)	Cefoxitină [c]	Întotdeauna	Evaluați dacă există implicarea tendonului, a nervului sau a articulației
Maimuță	La fel ca pentru mușcătura umană	La fel ca pentru mușcătura umană	La fel ca pentru mușcătura umană	Întodeauna	Pentru macaci, luați în considerare profilaxia pentru virus B cu aciclovir

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 29-1 MANAGEMENTUL PLĂGILOR INFECTATE CA URMARE A MUȘCĂTURILOR DE ANIMALE ȘI OM (CONTINUARE)

Specia	Patogeni izolați în mod frecvent	Antibiotic(e)[a] preferate	Alternative pentru pacienții alergici la penicilină	Profilaxia recomandată pentru plăgile neinfectate timpuriu	Alte lucruri de luat în considerare
Șerpi	*Pseudomonas aeruginosa, Proteus* spp., *Bacteroides fragillis, Clostridium* spp.	Ampicilină/sulactam ca mai sus	Clindamicină plus TMP-SMX ca mai sus *sau* o fluorochinolonă	Câteodată, în special pentru șerpii veninoși	Antivenin pentru mușcăturile produse de șerpi veninoși
Rozătoare	*Streptobacillus moniliformis, Leptospira* spp., *P multocida*	Penicilină VK (500 mg p.o. x 4/zi)	Doxicilină (100 mg p.o. x 2/zi)	Câteodată	—

[a] Alegerea antibioticelor trebuie să aibă la bază rezultatele culturilor atunci când acestea sunt disponibile. Aceste sugestii pentru terapie empirică trebuie să fie adaptate circumstanțelor individuale și condițiilor locale. Schemele cu antibiotice i.v. trebuie folosit pentru pacienții spitalizați. O singură doză i.v. de antibiotic poate fi administrată ppacienților care vor fi externați după managementul inițial.

[b] Antibioticele profilactice sunt recomandate pentru plăgile severe sau de mari dimensiuni, plăgi faciale și leziuni de strivire; când s-ar putea să fie implicate oase sau articulații; și când sunt prezentă alte afecțiuni subiacente (vezi textul)

[c] Poate fi periculos pentru pacienții cu hipersensibilitate imediată la penicilină

***Abrevieri*:** DS, de potență dublă, TMP-SMX trimetroprim-sulfametaxazol.

TRATAMENT Muşcăturile de mamifere

- *Tratamentul plăgii*: închiderea plăgii este controversată în cazul leziunilor prin muşcătură. După curăţarea plăgii, rănile faciale sunt în general suturate din motive cosmetice şi pentru că fluxul facial abundent de sânge reduce riscul de infecţie. Pentru plăgile cu alte localizări mulţi specialişti nu încearcă închiderea primară, preferând în schimb să irige din plin rana, debridarea chirurgicală a ţesutului mort, înlăturarea corpilor străini din plagă şi apropierea marginilor. Închiderea primară întârziată poate fi realizată după ce riscul infecţiei a trecut. Păgile prin înţepare determinate de muşcătura de pisică nu trebuie suturate din cauza ratei ridicate de infecţie a acestora.
- *Tratamentul antibiotic*: vezi Tabelul 29-1. Antibioticele sun în mod normal administrate pentru 3-5 zile ca profilaxie sau pentru 10-14 zile ca tratament pentru infecţii apărute.
- *Alte tipuri de profilaxie*: profilaxia pentru turbare (imunizarea pasivă cu imunoglobulină pentru rabie şi imunizare activă cu vaccin antirabic) ar trebui să fie administrată în urma consultării cu autorităţile publice locale şi regionale. Un rapel pentru tetanos la pacienţi imunizaţi precedent, dar care nu au mai avut unul în ultimii 5 ani ar trebui să fie luat în considerare, precum şi imunizarea primară şi administrarea de imunoglobulină tetanică pentru pacienţi care nu au fost vaccinaţi anterior.

MUŞCĂTURILE DE ŞERPI VENINOŞI

- **Epidemiologie:** în întreaga lume se produc anual 1,2-5,5 milioane de muşcături de şarpe, cu 421 000-1 841 000 de intoxicaţii şi 20 000-94 000 de decese.
  - Rata muşcăturilor este cea mai ridicată în climatele temperate şi tropicale unde populaţia trăieşte cu ajutorul agriculturii practicate manual.
  - Diferenţierea între speciile de şerpi veninoase şi neveninoase poate fi dificilă; coloritul este extrem de derutant.
- **Caracteristici clinice:** veninul de şarpe este un amestec complex de enzime şi alte susbstanţe care promovează hemoragia, provoacă necroza ţesuturilor, afectează cascada coagulării, inhibă impulsurile nervilor periferici şi afectează funcţiile organelor.
  - Prezentarea specifică diferă într-o anumită măsură de la specie la specie.
  - Simptomele sistemice sunt: hipotensiune arterială, edem pulmonar, hemoragii, alterarea statusului mintal sau paralizie (inclusiv a muşchilor respiratori).
- **Prognosticul:** rata generală a mortalităţii pentru muşcăturile veninoase de şarpe este de < 1% dintre victimele din SUA cărora li se administrează antivenin; majoritatea deceselor survenite în urma muşcăturilor şerpilor veninoşi sunt cauzate de şerpi din familia Crotalus (crotalul cu spate *de* diamante).

TRATAMENT MUŞCĂTURILE DE ŞERPI VENINOŞI

TRATAMENTUL PE TEREN

- Duceţi victima cât mai repede la spital.
- Puneţi extremitatea muşcată în atelă pentru a o menţine la nivelul cordului cu scopul de a reduce sângerarea şi disconfortul.

- *Evitați* inciziile în rana mușcată, scăderea temperaturii, consultul vindecătorilor tradiționali, garourile și șocul electric.
- Dacă se poate identifica specia șarpelui care a produ mușcătura și se cunoaște că veninul acesta este primar neurotoxic, poate fi folosit pansamentul cu presiune (imobilizarea întregului membru într-un bandaj la o presiune de 40-70 mmHg pentru membrele superioare sau 55-70 mmHg pentru membrele inferioare). Victima trebuie transportată la spital pe o targă, deoarece mersul va dispersa veninul de la locul inoculării indiferent de locația anatomică a acesteia.

ÎNGRIJIREA ÎN SPITAL

- Se monitorizează cu atenție semnele vitale, ritmul cardiac, diureza și saturația de O_2, se urmăresc semnele de disfuncție a nervilor cranieni (de exemplu, ptoza palpebrală) care ar putea precede probleme de deglutiție sau insuficiență respiratorie.
- Se observă nivelul inflamației și circumferința membrului afectat la fiecare 15 minute până la stabilizarea inflamației.
- Inițial, șocul se tratează cu soluție salină izotonă (20-40 mL/kg corp i.v.); dacă hipotensiunea persistă, se încearcă albumină 5% (10-20 mL/kg corp i.v.) și substanțe vasopresoare.
- Se începe căutarea din timp a antiveninului potrivit, specific, în toate cazurile de mușcături de șarpe veninos în care se cunoaște specia. În SUA, există un sistem de asistență non-stop pentru centrele regionale de control al intoxicațiilor.
    1. Orice dovadă de intoxicație sistemică cu venin (simptome sau semne sistemice, anomalii la testele de laborator) și orice manifestări semnificative, progresive local (de exemplu, inflamație care a trecut dincolo de o articulație sau care implică mai mult de jumătate din membrul mușcat) sunt indicații clare pentru administrarea de antivenin.
    2. Medicii care trateaza pacientul ar trebui să solicite îndrumări de la experți pe tema mușcăturilor de șarpe în ceea ce privește indicațiile și dozajul antiveninului. Durata administrării de antivenin depinde de specia de șarpe, dar dozele multiple nu sunt eficiente în stoparea reacțiilor la mușcătură care s-au instalat deja (de exemplu, insuficiență renală, paralizie, necroză).
    3. Calitatea antiveninului variază; frecvența reacțiilor anafilactice poate depăși 50%, determinând autoritățile să recomande pretratament cu antihistaminice i.v. (difenhidramină, 1 mg/kg corp până la un maxim de 100 mg; și cimetidină, 5-10 mg/kg corp până la un maxim de 300 mg) sau chiar o doză profilactică s.c. sau i.m. de epinefrină (0,01 mg/kg corp, maxim 0,3 mg). CroFab, un antivenin folosit în SUA împotriva speciilor nord-americane de șerpi cu clopoței, are asociat un risc redus de inducere a reacțiilor alergice.
    4. La pacienții cu semne obiective de disfuncții neurologice ar trebui realizat un test cu inhibitori de acetilcolinesterază, pentru că acest tratament poate determina îmbunătățirea stării neurologice la pacienți mușcați de șerpi cu neurotoxine postsinaptice
- Ridicați extremitatea mușcată odată ce administrarea de antivenin a început.
- Realizați un rapel pentru tetanos.
- Evaluați pacientul pentru sindromul de compartiment muscular.

- Pacienţii cu semne de intoxicaţie cu venin trebuie ţinuţi sub observaţie cel puţin 24 de ore în spital. Cei cu muşcături „uscate“ ar trebui ţinuţi sub observaţie cel puţin 8 ore pentru că simptomele sunt în general întârziate.

INTOXICAŢII CU VENIN CAUZATE DE ORGANISME MARINE

- Mare parte din managementul intoxicaţiilor cauzate de animalele marine este de suport în mediul în care s-a produs.

NEVERTEBRATE

- **Etiologie:** leziuni cauzate de cnidocistele (celule înţepătoare) hidroizilor, ale coralului de foc şi ale meduzelor. Anemonele de mare şi Galera portugheză provoacă simptome similare, care diferă în severitate. Alte nevertebrate (de exemplu, bureţii de mare, viermii anelizi, aricii de mare) au ţepi care pot provoca înţepături dureroase.
- **Semne clinice:** durerea (arsuri, furnicături şi pulsaţii), pruritul şi paresteziile apar imediat la locul muşcăturii. Au fost descrise simptome neurologice, gastrointestinale, renale, cardiovasculare, respiratorii, reumatologice şi oculare.

TRATAMENT Intoxicaţii cauzate de organisme marine nevertebrate

- Decontaminaţi imediat pielea cu oţet (acid acetic 5%). În funcţie de specia care a provocat înţepătura pot fi eficiente alcoolul sanitar (izopropanol 40-70%), praful de copt, papaină (utilizată pentru frăgezirea cărnii), sucul de lămâie sau lime, amoniu de casă, uleiul de măsline sau zahărul.
- Bărbierirea pielii în zona afectată s-ar putea să ajute la înlăturarea nematochisturilor.
- După decontaminare se pot folosi anestezice topice, antihistaminice sau loţiunile cu steroizi.
- Pentru durerea persistentă poate fi necesară administrarea de narcotice.
- Spasmele musculare răspund la diazepam (2-5 mg titrat ascendent după nevoie) sau administrare i.v. de gluconat de calciu 10% (5-10 mL).

VERTEBRATE

- **Etiologie:** multe vertebrate marine, inclusiv pisicile de mare, peştii scorpion (de exemplu, peştele-leu şi peştele de piatră) şi rechinii veninoşi cu coarne pot produce la om intoxicaţii cu venin.
- **Caracteristici clinice:** depind de peştele care a provocat înţepătura.
  - Pisicile de mare: produc intoxicaţie cu venin, cât şi o leziune traumatică. Veninul provoacă o durere imediată, intensă, care poate persista până la 48 de ore. Plaga devine deseori ischemică şi se vindecă greu. Efectele sistemice pot include slăbiciune, aritmii, hipotensiune arterială, paralizie şi, în cazuri rare, moarte.
  - Peştele de piatră: din cauza neurotoxicităţii veninului acestui animal, înţepăturile pot pune viaţa în pericol, decesul producându-se în 6-8 ore de la incident. Durerea locală este imediată şi intensă şi poate dura mai multe zile. Efectele sistemice sunt similare cu cele produse de pisicile de mare.

TRATAMENT **Intoxicații cauzate de organisme marine vertebrate**

- Scufundați imediat partea afectată în apă caldă (45°C) timp de 30-90 de minute sau până când durerea se reduce seminficativ. Repetați terapia cu apă caldă în cazul în care durerea revine.
- După administrarea de anestezic local examinați, debridați și irigați viguros plaga.
- Pentru înțepăturile produse de peștele de piatră și cele serioase de pește scorpion există antivenin. În SUA, contactați cel mai apropiat centru regional de control al otrăvurilor.
- Lăsați plaga să se vindece *per secundam* sau să fie tratată prin închidere primară întârziată.
- Actualizați vaccinarea antitetanică.
- Pentru plăgile serioase sau pacienții imunocompromiși luați în considerare tratamentul profilactic cu antibiotice empirice pentru *Staphylococcus* și *Streptococcus*. Acoperirea ntibioticelor ar trebui extinsă să includă și speciile de *Vibrio* dacă plaga este suturată *per primam*.

OTRĂVIRI MARINE

CIGUATERA

- **Epidemiologie:** cea mai frecvent întâlnită toxiinfecție alimentară nebacteriană asociată cu pește din SUA, majoritatea cazurilor fiind întâlnite în Florida și Hawaii.
  - Include aproape în mod exclusiv pești marini de coral tropicali și subtropicali, care pot fi găsiți în Oceanul Indian, Pacificul de Sud și Marea Caraibelor.
  - 75% dintre cazurile întâlnite în afara Hawaii implică baracuda, bibanul, știuca mică sau *Caranx lugubris*.
- **Patogeneză:** sindromul ciguatera este asociat cu cel puțin cinci toxine care pot fi regăsite în dinoflagelatele fotosintetizatoare și se acumulează în lanțul trofic. Există trei ciguatoxine principale – CTX-1, -2 și -3 – care se găsesc în carnea și viscerele peștilor ciguaterici; în general, nu sunt afectate de factori externi (de exemplu, căldură, temperaturi reduse, înghețarea peștelui, acidul gastric) și nu afectează carnea peștelui (de exemplu, miros, culoare sau gust).
- **Caracteristici clinice:** teoretic toți pacienții sunt afectați în primele 24 de ore; majoritate resimt simptome în primele 2-6 ore. Diagnosticul se realizează clinic.
  - Simptomele pot fi numeroase (> 150 identificate) și includ diaree, vărsături, dureri abdominale, semne neurologice (de exemplu, parestezii, paralizie, ataxie), rash maculopapular sau vezicular și instabilitate hemodinamică.
  - Un simptom patognomonic – inversarea sensibilității tactile rece-cald – apare în 3-5 zile și poate rămâne prezent luni întregi.
  - Determină rareori decesul pacientului.

TRATAMENT Ciguatera

- Terapia este de susţinere şi se bazează pe simptomele prezente.
- Duşurile reci, hidroxizina (25 mg p.o., la 6-8 ore) sau amitriptilina (25 mg p.o. x 2/zi) pot ameliora pruritul şi disestezia
- În perioada de recuperare, pacientul ar trebui să evite consumul de peşte, crustacee, uleiuri de peşte, sosuri de peşte sau crustacee, alcool, alune şi uleiuri cu alune.

INTOXICAŢIA PARALITICĂ DETERMINATĂ DE CRUSTACEE

- **Etiologie:** indusă de ingerarea microorganismelor care se hrănesc prin filtrare, contaminate (de exemplu, scoici, scoici de apă dulce, stridii, midii), care concentrează toxine chimice solubile în apă, stabile la căldură şi acizi.
  - Cea mai bine descrisă şi frecvent identificată toxină paralitică a crustaceelor este saxitoxina.
  - Toxinele paralitice nu pot fi distruse prin procedeele de gătire normală.
- **Caracteristici clinice:** parestezia orală (iniţial furnicături şi senzaţia de arsură, apoi parestezii) apare în câteva minute până la câteva ore şi progresează pentru a include gâtul şi extremităţile distale. Paralizia flască şi insuficienţa respiratorie pot apărea după 2-12 ore.

TRATAMENT Intoxicaţia paralitică determinată de crustacee

- Dacă pacienţii se prezintă în câteva ore de la ingestie, lavajul şi irigarea gastrică cu 2 litri de soluţie de bicarbonat de sodiu 2% pot fi de ajutor, aşa cum poate fi şi administrarea de cărbune activat (50-100 g) şi laxative care nu conţin magneziu (de exemplu, sorbitol, 20-50 g).
- Pacientul trebuie monitorizat pentru paralizia respiratorie cel puţin 24 de ore.

SCOMBROID

- **Etiologie:** intoxicaţie histaminică datorată descompunerii bacteriene a peştilor scrombroizi (ton, macrou, peşte ac, wahoo etc.) îngheţaţi sau conservaţi necorespunzător.
  - Acest sindrom poate fi provocat şi de peştii nonscombroizi (de exemplu, sardine, hering, bluefish).
  - Peştii afectaţi s-ar putea să aibă un gust puternic metalic sau piperat, dar pot avea aspect şi miros normale.
  - Din cauza descompunerii inegale în peşte, nu toate persoanele care mănâncă din acelaşi peşte se pot îmbolnăvi.
- **Caracteristici clinice:** în 15-90 de minute de la ingestie, pacienţii prezintă înroşirea feţei (exacerbată de expunerea la ultraviolete), prurit, urticarie, edem angioneurotic, bronhospasm, simptome intestinale şi hipotensiune arterială.
  - În general, simptomele dispar în 8-12 ore.
  - La pacienţii care în momentul intoxicaţiei iau izoniazidă simptomele s-ar putea să fie mai grave din cauza inhibării histaminazei din tractul digestiv.

TRATAMENT **Intoxicația cu scombroizi**

- Tratamentul constă în administrarea de antihistaminice (H_1 sau H_2).
- Dacă bronhospasmul este sever, se poate folosi un bronhodilatator inhalator sau epinefrină injectabilă.

MUȘCĂTURILE ȘI ÎNȚEPĂTURILE DE ARTROPODE

MUȘCĂTURA DE CĂPUȘĂ ȘI PARALIZIA DE CĂPUȘĂ

- **Epidemiologie:** căpușele sunt vectori patogeni importanți (de exemplu, boala Lyme, babesioza, anaplasmoza, ehrlichioza) în SUA.
- **Etiologie**: în timp ce căpușele se hrănesc cu sângele gazdelor, secrețiile lor pot produce reacții locale, transmite patogeni diverși, induce o afecțiune febrilă sau provoacă paralizie. Căpușele moi rămân atașate mai puțin de o oră, în vreme ce căpușele tari se pot hrăni și mai mult de o săptămână.
- **Caracteristici clinice:** cu excepția bolilor transmise de căpușe, majoritatea manifestărilor mușcăturilor de căpușe sunt autolimitante după înlăturarea căpușei.
  - Febra indusă de mușcătura căpușelor, asociată cu durere de cap, greață, stare de rău, se rezolvă de obicei ≤ 36 de ore de la înlăturarea căpușei.
  - Paralizia de căpușă este o paralizie flască ascendentă, cauzată de o toxină din saliva căpușelor, care provoacă blocaj neuromuscular și conducere nervoasă scăzută.
    - Slăbiciunea începe în extremitățile inferioare la ≤ 6 zile după atașarea căpușei și urcă simetric, provocând paralizie completă a extremităților și nervilor cranieni.
    - Reflexele osteotendinoase profunde sunt reduse sau absente, dar examinarea senzorială și puncția lombară nu au rezultate anormale.
    - Înlăturarea căpușei determină îmbunătățiri ale stării pacientului în câteva ore; neînlăturarea căpușei poate duce în final la paralizie respiratorie și moarte.

TRATAMENT **Mușcătura de căpușă și paralizia de căpușă**

- Căpușele ar trebui să fie înlăturate cu forcepsul, apucând cu acesta căpușa cât mai aproape de locul de atașare.
- Locul mușcăturii de căpușă trebuie să fie dezinfectat
- Înlăturarea căpușei la mai puțin de 36 de ore de la atașare previne în general transmiterea agenților care provoacă boala Lyme, babesioza, anaplasmoza și ehrlichioza.

MUȘCĂTURA DE PĂIANJEN

Mușcătura păianjenului pustnic

- **Epidemiologie:** păianjenul pustnic maroniu este prezent în partea sudică și vestică a SUA, iar rudele lor apropiate pot fi întâlnite în Americi, Africa și Orientul Mijlociu. Acești păianjeni mușcă mai rar oamenii, doar în cazurile în care sunt amenințați sau sunt apăsați pe piele.

Caracteristici clinice

- Majoritatea mușcăturilor acestui păianjen au ca rezultat doar leziuni minore cu edem și eritem, deși pot apărea și necroza severă a pielii și ațesutului subcutanat, și hemoliză sistemică.
- În câteva ore, locul mușcăturii devine dureros și pruriginos, cu o zonă centrală indurată, înconjurată de zone de ischemie și eritem.
- În 3 zile de la mușcătură pot apărea febră și alte simptome sistemice nespecifice.
- Leziunile se rezolvă în mod normal în 2-3 zile, dar cazurile severe pot lăsa o ulcerație mare și o cicatrice ce poate avea nevoie de câteva luni sau ani să se vindece complet.
- Decesul survine rar, fiind cauzat de hemoliză și insuficiență renală.

TRATAMENT **Mușcătura păianjenului pustnic**

- Managementul inițial include terapia RICE (*rest*, *ice*, *compression*, *elevation* – repaus, gheață, compresie, elevare); administrarea de analgezice, antihistaminice, antibiotice și profilaxia tetanică.
- Excizia chirurgicală imediată a plăgii nu reprezintă un avantaj în tratament și ar trebui evitată.

Mușcăturile păianjenului Văduva-neagră

- **Epidemiologie**: păianjenii Văduva-neagră, identificați după semnul de clepsidră roșie pe partea ventrală a abdomenului de culoare neagră, sunt cel mai des întâlniți în zona de sud-est a SUA. Alte specii de *Latrodectus* sunt prezente în alte zone temperate și subtropicale din lume.
- **Patogeneză:** femelele produc o neurotoxină potentă care se leagă ireversibil de nervi și determină eliberarea și epuizarea rezervelor de acetilcolină și alți neurotransmițători din terminațiile presinaptice.

Manifestări clinice

- În 60 de minute, crampele dureroase se extind de la locul mușcăturii la grupele mari de mușchi de la nivelul extremităților și al trunchiului.
- Rigiditatea musculară abdominală extremă și durerea pot fi similare cu cea din peritonită, dar abdomenul este nedureros.
- Alte caracteristici sunt similare celor din supradozarea de acetilcolină (de exemplu, hipersalivație, hiperlăcrimare, diureză crescută și scaune numeroase; tulburări grastrointestinale; vărsături).
- Deși durerea poate dispărea în primele 12 de ore, poate reapărea timp de mai multe săptămâni.
- Pot apărea stopul respirator, hemoragiile cerebrale sau insuficiența cardiacă.

TRATAMENT **Mușcăturile păianjenului Văduva-neagră**

- Tratametnul se bazează pe terapia RICE și profilaxie tetanică.
- Datorită eficienței contestate și a riscului instalării șocului anafilactic, antiveninul ar trebui folosit numai în cazurile severe care includ stop respirator, hipertensiune arterială refractară, convulsii sau în sarcină.

ÎNȚEPĂTURILE DE SCORPION

- **Epidemiologie:** doar aproximativ 30 dintre cele aproape 1 000 de specii de scorpioni produc venin potențial letal, cauzând > 5 000 de decese în întreaga lume pe an. Printre scorpionii din SUA, doar scorpionul de scoarță (*Centruroides sculpturatus* sau *C. exilicauda*) produce un venin potențial letal.
- **Caracteristici clinice:** severitatea simptomelor depinde de specia de scorpion. Pentru scorpionul de scoarță, simptomele progresează până la severitate maximă în aproximativ 5 ore de la înțepătură și în general dispar în 1-2 zile.
  - Scorpionul de scoarță: inflamația nu este în general aparentă, iar tamponarea zonei afectate (testul de lovire ușoară) poate accentua durerea, parestezia și hiperestezia. Disfuncția nervilor cranieni și hiperxcitabilitatea mușchilor scheletici apar în câteva ore. Complicațiile includ tahicardie, aritmie, hipertensiune arterială, hiertermie, rabdomioliză, acidoză și ocazional stop respirator fatal.
  - În afara SUA, înțepăturile de scorpion pot provoca eliberare masivă de catecolamine endogene cu crize hipertensive, aritmii, edem pulmonar și leziuni miocardice.

TRATAMENT Înțepături de scorpion

- Înțepăturile speciilor neletale necesită cel mult o pungă cu gheață, analgezice sau antihistaminice.
- În cazurile severe, îngrijirea agresivă de susținere ar trebui să includă pansamente cu presiune și pachete cu gheață pentru a reduce absorbția veninului.
- O perfuzie i.v. continuă cu midazolam ajută la controlul agitației și al mișcărilor musculare involuntare.
- Antiveninul pentru *C. sculpturatus* este disponibil doar ca un medicament de test în Arizona și nu a fost aprobat de FDA. Beneficiul folosirii în tratament a antiveninului de scorpion nu a fost stabilit în testele de control.

ÎNȚEPĂTURILE DE HYMENOPTERA

- **Epidemiologie:** ordinul Hymenoptera include albinele, viespiile, albinele sălbatice și furnicile. În fiecare an sunt înregistrate aproximativ 100 de decese ca urmare a înțepăturilor himenopterelor, aproape toate cauzate de reacția alergică la venin. Se estimează că 0,4-4% din populația SUA suferă de hipersensibilitate imediată la înțepăturile de insecte.

Manifestări clinice

- Înțepăturile fără complicații provoacă durere, pustule eritemaoase și edem local care dispar în câteva ore.
- Înțepăturile multiple (de exemplu, produse de viespii, bărzăuni, furnici) pot determina apariția vărsăturilor, a diareei, a edemului generalizat, a dispneei, a hipotensiunii arteriale, a rabdomiolizei, a insuficienței renale și a decesului.
- Reacțiile locale extinse (> 10 cm) care progresează pe parcursul a 1-2 zile sunt des întâlnite; cu toate că se aseamănă cu celulita, ele sunt de fap reacții de hipersensibilitate. Astfel de reacții reapar la expuneri ulterioare, dar sunt rareori acompaniate de șoc anafilactic.

- Reacţiile serioase apar în primele 10 minute (şi rareori la > 5ore) după înţepătură şi includ edemul căilor aeriene superioare, hipotensiune arterială, şoc şi moarte.

TRATAMENT **Înțepăturile de hymenoptera**

- Acele rămase în piele ar trebui înlăturare rapid prin prinderea cu o pensetă sau agăţarea cu unghia sau o lamă.
- Locul înţepăturii trebuie dezinfectat şi aplicate pachete cu gheaţă pentru a încetini răspândirea veninului.
- Ridicarea zonei afectate peste nivelul inimii şi administrarea de analgezice, antihistaminice orale şi loţiuni locale cu calamină pot ameliora simptomele.
- Reacţiile locale extinse s-ar putea să necesite un tratament de scurtă durată cu corticosteroizi.
- Şocul anafilactic este tratat cu epinefrină hidroclorid (0,3-0,5 mL dintr-o soluţie 1:1 000, administrată s.c. la 20-30 de minute in funcţiede necesităţi). Pentru şocul profund, este indicată epinefrină (2-5 mL dintr-o soluţie 1:10 000 în perfuzie i.v.). Pacienţii trebuie ţinuţi sub observaţie timp de 24 de ore pentru a urmări reapariţia anafilaxiei.
- Pacienţii cu antecedente de reacţii alergice la înţepăturile de insecte ar trebui să poarte la ei un kit de prim ajutor pentru înţepături şi să solicite îngrijire medicală imediat după folosirea acestuia în urma unei înţepături. Adulţii cu antecedente de episoade de şoc anafilactic trebuie să facă tratament pentru desensibilizare.

Pentru mai multe informații, vezi Madoff L. C., Pereyra F.: Infectious Complications of Bites, cap. e24, în HPIM-18; și Auerbach P. S., Norris R. .: Disorders Caused by Venomous Snakebites and Marine Animal Exposures, cap. 396, p. 3566; și Pollack R. J.: Ectoparasite Infestations and Arthropod Bites and Stings, cap. 397, pag. 3576, în HPIM-18.

CAPITOLUL 30
Hipotermia și degerăturile

HIPOTERMIA

Hipotermia este definită ca o temperatură centrală sub 35°C şi este clasificată ca minoră (32,2°-35°C), moderată (28°-32,2°C) sau severă (< 28°C).

ETIOLOGIE

Majoritatea cazurilor apar în timpul iernii în zonele cu climă rece, dar hipotermia poate apărea şi în climatele moderate şi este în general multifactorială. Căldura este generată în majoritatea ţesuturilor corpului şi este pierdută prin radiaţie, conducţie, convecţie, evaporare şi respiraţie. Factorii care împiedică

TABELUL 30-1 FACTORI DE RISC PENTRU HIPOTERMIE

Extreme de vârstă	Endocrine
Persoane în vârstă	Diabet zaharat
Nou-născuți	Hipoglicemie
Expunere la mediul înconjurător	Hipotiroidism
Ocupațională	Insuficiență suprarenală
Mediu sportiv	Hipopituitarism
Haine nepotrivite	Neurologice
Imersie	Accident vascular cerebral
Toxicologici și farmacologici	Afecțiuni hipotalamice
Etanol	Boala Parkinson
Fenotiazine	Leziuni ale măduvei sopinării
Barbiturice	Multisistemice
Anestezice	Traumatisme
Blocante neuromusculare	Septicemie
Antidepresive	Șoc
Combustibil insuficient	Insuficiență hepatică sau renală
Malnutriție	Arsuri și afecțiuni dermatologice exfoliative
Marasm	Imobilitate sau cașexie
Kwashiorkor	

generarea de căldură și/sau cresc pierderea de căldură corporală duc la hipotermie (Tabelul 30-1).

MANIFESTĂRI CLINICE

Expunerea acută la frig provoacă tahicardie, debit cardiac crescut, vasoconstricție periferică și rezistență vasculară periferică crescută, tahipnee, tonus muscular scheletic crescut, tremurături și disartrie. Pe măsură ce temperatura corporală scade sub 32°C, conducerea cardiacă este afectată, ritmul cardiac încetinește și debitul cardiac se reduce. Fibrilația atrială cu răspuns ventricular redus este frecventă. Alte modificări ale ECG includ prezența undelor Osborn (J). Manifestările adiționale de hipotermie sunt reducerea volumului intracelular, hipotensiunea arterială, creșterea viscozității sangvine (ce poate duce la tromboză), coagulopatie, trombocitopenie, CID, dezechilibre acido-bazice și bronhospasm. Anomaliile SNC sunt diverse și pot include ataxie, amnezie, halucinații, hiporeflexie și (în cazurile de hipotermie severă) un EEG isoelectric. Hipotermia poate să mascheze alte afecțiuni concomitente, cum ar fi abdomenul acut, intoxicicația medicamentoasă sau leziuni ale coloanei vertebrale. Hipotermia care apare la un pacient aflat la terapie intensivă (septicemie etc.) reprezintă un semn de prognostic rezervat.

DIAGNOSTIC

Hipotermia este confirmată prin măsurarea temperaturii centrale, de preferat în două locuri. Deoarece termometrele orale sunt în general calibrate la minim 34,4°C, temperatura exactă a pacientului la care înregistrarea inițială este sub 35°C ar trebui determinată cu o sondă termocuplu rectală inserată la > 15 cm

şi neaflată în apropierea unor fecale reci. Simultan, ar trebui plasată o sondă esofagiană la 24 cm sub laringe.

TRATAMENT Hipotermia

Monitorizarea cardiacă şi oxigenul suplimentar trebuie instituite, pe lângă toate încercările de reducere a pierderii de căldură. Hipotermia minoră este gestionată prin izolare şi reîncălzirea externă pasivă. Pacientul trebuie plasat într-un mediu cald şi acoperit cu pături pentru a permite producției endogene de căldură să restaureze temperatura corporală normală. Având şi capul acoperit, viteza de reîncălzire este de 0,5°-2°C/oră. Reîncălzirea activă este necesară pentru hipotermie moderată şi cea severă, instabilitate cardiacă, extreme de vârstă, disfuncții ale SNC, insuficiența endocrină sau hipotermia din cauza complicaţiilor afecțiunilor sistemice. Încălzirea activă poate fi externă (pături pentru încălzire forțată cu aer, surse de căldură radiantă şi pachete de încălzire) sau internă (inspirarea de oxigen încăzit, umidificat la 40-42°C, sau prin lavaj peritoneal sau pleural cu dializant sau soluție salină încălzită la 40-45°C). Cele mai eficiente metode de reîncălzire internă activă sunt reîncălzirea extracorporală prin hemodializă şi bypass-ul cardiopulmonar. Încălzirea externă poate provoaca o scădere a tensiunii arteriale prin ameliorarea vasoconstricţiei periferice. Volumul lichidian pierdut ar trebui înlocuit cu soluţii izotonice încălzite; folosirea soluţiei Ringer lactat ar trebui evitată din cauza afectării metabolismului lactat în hipotermie. Dacă există posibilitatea de apariţie a septicemiei, după recoltarea probelor de sânge ar trebui început tratamentul cu antibiotice cu spectru larg. Aritmiile atriale nu necesită în general un tratament specific. Firbrilația ventriculară este deseori refractară. Doar o singură secvență de trei defibrilări (2 J/kg) ar trebui încercată atunci când temperatura este < 30°C; defibrilarea poate fi reluată după ce temperatura a fost ridicată peste 30°C. Deoarece câteodată este dificil de diferenţiat hipotermia profundă de moarte, eforturile de resuscitare cardiopulmonară şi încălzire internă activă ar trebui continuate până când temperatura centrală este > 32°C sau statusul cardiovascular a fost stabilizat.

DEGERĂTURILE

Degerăturile apar atunci când temperatura tisulară scade sub pragul de 0°C. Din punct de vedere clinic, este mai simplă clasificarea degerăturilor în superficiale (implică doar pielea) sau profunde (implică ţesuturile profunde, muşchii şi oasele). Clasic, degerăturile sunt clasificate retrospectiv asemeni arsurilor (cu grad de la 1 la 4) odată ce evoluția patologică a leziunilor a fost stabilită în timp.

MANIFESTĂRI CLINICE

Prezentarea iniţială a degerăturii poate fi în mod aparent benignă. Simptomele includ întotdeauna deficit senzorial care afectează sensibilitatea tactilă, dureroasă şi termică. Ţesuturile afectate de degerăturile prfunde pot părea cerate, marmorate, de culoare galbenă sau alb-violacee. O uşoară căldură, cu revenirea sensibilității şi culoarea eritematoasă a tegumentelor sunt semne favorabile. Veziculele hemoragice reflectă o afectare severă a microvascularizației şi indică o degerătură de gradul trei. Diagnosticul diferențial al degerăturilor include înghețul superficial al pielii fără distrugere tisulară, cât şi eritemul pernio şi piciorul de imersie (de tranşee), ambele apărând la temperaturi peste cea de îngheț.

TABELUL 30-2 TRATAMENTUL DEGERĂTURILOR

Înainte de dezghețare	În timpul dezghețării	După dezghețare
Scoateți din mediu	Luați în considerarea analgezia parenterală și administrare de ketorolac	Uscați cu atenție și protejați partea afectată; mențineți membrul în poziție elevată; se aplică tampoane de vată între degetele de la picioare dacă acestea prezintă macerare
Preveniți dezghețarea parțială și redegerarea	Administrați ibuprofen 400 mg p.o.	Dacă veziculele cu lichid clar sunt intacte, aspirație sterilă; dacă sunt sparte, curățați chirurgical și pansați cu antibiotic sau unguent steril cu aloe vera
Stabilizați temperatura centrală și tratați hipotermia	Scufundați partea afectată în apă circulantă la 37°-40°C (monitorizată cu termometrul) care conține un săpun antiseptic până apare colorație distală	Lăsați veziculele hemoragice intacte pentru a preveni uscarea și infectarea
Protejați partea înghețată – fără frecționare sau masaj	Încurajați pacientul să miște ușor partea afectată	Continuați administrarea de ibuprofen 400 mg p.o. (12 mg/kg corp/zi la 8-12 ore)
Tratați afecțiunile medicale sau chirurgicale	Dacă durerea este refractară, reduceți temperatura apei la 35°-37°C și administrați narcotice parenteral	Luați în considerarea posibilitatea profilaxiei pentru tetanos și infecție cu streptococci; ridicați partea afectată Hidroterapie la 37°C În cazurile severe luați în considerare administrarea de fenoxibenzamină sau tromboliza

TRATAMENT **Degerături**

Protocolul de tratament pentru degerături este prezentat în Tabelul 30-2. Țesutul înghețat ar trebui să fie rapid și complet dezghețat prin imersie în apă circulantă la o temperatura de 37°-40°C. Dezghețarea nu ar trebui întreruptă prematur din cauza durerii produsă de perfuzie; se poate administra ibuprofen, 400 mg, și deseori este necesară administrarea de narcotice parenterale. Dacă, după dezghețare, cianoza persistă, ar trebui monitorizată cu atenție presiunea compartimentului tisular. Pacienții care prezintă zone fără semnal la scanarea cu ^{99m}Tc sunt candidați pentru administrarea de activator tisular de plasminogen (tPA).

Pentru mai multe informații, vezi Danzl D. F.: Hypothermia and Frostbite, cap. 19, p. 165, în HPIM-18.

CAPITOLUL 31
Boala de altitudine

BOALA DE ALTITUDINE

EPIDEMIOLOGIE

- Boala de altitudine (răul de altitudine) apare în timpul călătoriilor în zonele cu altitudine peste 2 500 m, dar poate apărea şi la altitudini între 1 500 şi 2 500 m.
- În fiecare an, 100 de milioane de persoane călătoresc în locații aflate la altitudini mari.

SINDROAME CLINICE

Răul acut de munte (RAM), inclusiv HACE

RAM (sau boala acută de munte) reprezintă un continuum clinic de boli neurologice, dintre care edemul cerebral de altitudine (HACE – high altitude cerebral edema) este forma cea mai severă.

- **Factorii de risc** sunt viteza ascensiunii, antecedente de episoade de RAM, oboseala.
  - Lipsa condiției fizice nu reprezintă un factor de risc.
  - Expunerea la altitudini mari în ultimele două luni poate fi un factor protector.
  - Pacienții cu vârsta peste 50 de ani sunt mai puțin predispuşi la RAM față de cei mai tineri.
- **Fiziopatologie**: deşi mecanismele exacte rămân necunoscute, vasodilatația cerebrală hipoxică şi alterarea permeabilității barierei hematoencefalice contribuie la apariția edemului cerebral în RAM.
- **Manifestări clinice**
  - Simptomele nespecifice (cefalee, greață, oboseală şi amețeli), asociate cu un număr mic de semne fizice, apar la 6-12 ore după ascensiunea la o altitudine mare.
  - HACE: encefalopatie ale cărei caracteristici sunt ataxia şi starea de conştiență alterată, cu implicare cerebrală difuză, dar în general fără deficite neurologice focale.
    - Hemoragii retiniene şi, mai rar, edem papilar.
    - Hemoragiile retiniene apar frecvent la altitudine ≥ 5 000 m, indiferent de prezența simptomelor de RAM sau HACE.
- **Profilaxie**: ascensiunea treptată cu aclimatizare este cea mai bună modalitate de prevenire a RAM.
  - La o altitudine > 3 000 m, se recomandă o ascensiune de până în 300 m zilnic.
  - Poate fi de folos dacă după 3 zile de ascensiune se ia o zi în plus pentru aclimatizare.
  - Profilaxia farmacologică este justificată atunci când pacientul are antecedente de RAM sau atunci când este necesar un zbor la o locație aflată la altitudine mare.
    - Acetazolamidă (125-250 mg p.o. x 2/zi) sau dexametazonă (8 mg/zi divizate în mai multe doze), administrate cu o zi înainte de ascensiune şi continuate timp de 2-3 zile.
    - Gingko biloba este ineficientă pentru prevenirea RAM.

TRATAMENT Răul acut de munte

Vezi Tabelul 31-1.

- **Prognostic:** în cazul RAM , pacienţii îşi pot relua treptat ascensiunea la altitudini mai mari după dispariţia simptomelor. În HACE, nu este recomandată reluarea urcării după câteva zile.

TABELUL 31-1 TRATAMENTUL RĂULUI DE MUNTE

Afecțiune	Tratament
Răul acut de munte (RAM), ușor[a]	Încetarea ascensiunii
	Tratamentul cu acetazolamidă (250 mg la 12 ore)
	Coborârea la altitudini inferioare[b]
RAM, moderat[a]	Coborârea imediată în cazul simptomelor care se agravează
	Folosirea,dacă este posibil, a oxigenului cu flux redus
	Tratament cu acetazolamidă (250 mg la 12 ore) și/sau dexametazonă (4 mg la 6 ore)[c]
	Terapie hiperbarică[d]
Edemul cerebral de altitudine mare (HACE)	Coborâre imediată sau evacuare
	Administrarea de oxigen (2-4 L/minut)
	Tratament cu dexametazonă (8 mg p.o./i.m./i.v. și apoi 4 mg la 6 ore)
	Terapie hiperbarică dacă nu este posibilă coborârea la altitudini inferioare
Edemul pulmonar de altitudine mre (HAPE)	Coborâre imediată sau evacuare
	Minimizarea efortului în timp ce pacientul este menținut la căldură
	Administrarea de oxigen (4-6 L/min) pentru aducerea saturației de O_2 la > 90%
	Terapie adjuvantă cu nifedipină[e] (30 mg, eliberare prelungită, la 12 ore)
	Terapie hiperbarică dacă nu este posibilă coborârea la altitudini inferioare

[a] Clasificarea cazurilor în ușoare sau moderate este o judecată subiectivă în funcție de severitatea cefaleei și prezența și gravitatea altor manifestări (greață, oboseală, amețeal, insomnie).
[b] Nu se specifică o anumită altitudine; pacientul ar trebui să coboare până la un nivel sub cel la care au apărut prima oară simptomele.
[c] Acetazolamida tratează și dexametazona maschează simptomele. Pentru prevenție (spre deosebire de tratament) se pot folosi acetazolamida (125-250 mg la 12 ore) sau – atunci când acetazolamida este contraindicată, ca un cazul alergiilor la sulfați – dexametazona (4 mg la 12 ore).
[d] În terapia hiperbarică, pacientul este plasat într-o cameră hiperbarică sau într-un cort hiperbaric pentru a simula coborârea.
[e] Nifedipina (30 mg, eliberare prelungită, la 12 ore) este de asemenea eficientă pentruprevenirea HAPE, așa cum este și salmeterolul (125 mg inhalat x 2/zi), tadalafilul (10 mg x 2/zi) sau dexametazona (8 mg x 2/zi).

Edemul pulmonar de altitudine mare (HAPE)

HAPE este în primul rând o problemă pulmonară și nu este obligatoriu precedată de RAM.

- **Factorii de risc** sunt: viteză rapidă de ascensiune, episoade recente de HAPE, infecții ale tractului respirator, temperaturi reci, sexul masculin, anomalii ale circulație cardiopulmonare ce duc la hipertensiune pulmonară (de exemplu, foramen ovale patent, stenoză mitrală, hipertensiune pulmonară de gradul 1).
- **Fiziopatologie**: edem pulmonar necardiogen, caracterizat prin vasoconstricție pulmonară neuniformă care duce la hiperperfuzie în unele zone. Afectarea eliberării de oxid nitric indusă de hipoxie poate juca un rol în vasoconstricție.
- **Manifestări clinice**: reducerea toleranței la efort mai solicitant decât cel așteptat la o anumita altitudine; tuse uscată și persistent, spută rozată, tahipnee și tahicardie în repaus.
  - Radiografiile toracice pot arăta opacități infiltrative sau localizate, sau edem interstițial
  - De obicei, nu apar liniile Kerley B sau aspectul de „aripi de fluture".
- **Profilaxie**
  - Ascensiunea treptată cu aclimatizare este cea mai bună metodă de prevenire a HAPE.
  - Profilaxia farmacologică cu nifedipină cu eliberare prelungită (30 mg p.o. x 1-2/zi) este eficientă la pacienții care au antecedente de HAPE sau care trebuie să urce rapid.

TRATAMENT Edemul pulmonar de altitudine mare

Vezi Tabelul 31-1.

- **Prognostic**: pacientul își poate relua urcarea ușoară după câteva zile de la rezolvarea simptomelor. Arhitecturea plămânului este bine păstrată, cu reversibilitatea rapidă a anomaliilor.

Alte tulburări produse de altitudinea mare

- **Tulburări de somn**
  - Respirație periodică sporită și modificări ale pattern-ului somnului (de exemplu, creșterea timpului cu perioade de somn superficial) pot duce la un somn de calitate redusă.
  - Acetazolamida (125 mg p.o. seara la culcare) reduce episoadele hipoxemice și ameliorează problemele de somn cauzate de respirație periodică excesivă.
- **Tulburări GI**: meteorism abdominal, distensie și flatulență excesivă care pot apărea din cauza scăderii presiunii atmosferice. Diareea nu se asociază cu altitudinea mare, dar poate indica o infecție bacteriană sau parazitară, frecventă în multe dintre locațiile aflate la altitudini mari din țările în curs dezvoltare.
- **Tusea de altitudine**: hipoxia și bronhoconstricția (cauzate de temperature scăzută și de efort) determină o tuse debilitantă, care este câteodată atât de severă încât poate provoaca fracturi de coaste, în special la altitudini peste 5 000 m.
- **Tulburări neurologice la altitudini mari nelegate de „răul de altitudine"**: chiar în absența altor simptome de RAM, pot apărea atacuri ischemice tranzitorii, accidente vasculare cerebrale, hemoragii subarchnoidiene, amnezie globală tranzitorii, delir și paralizii de nervi cranieni, în special la pacienții cu puțini factori de risc tradiționali pentru aceste afecțiuni.

AFECȚIUNI MEDICALE PREEXISTENTE

Puține afecțiuni medicale influențează susceptibilitatea la RAM și nu există recomandări bazate pe dovezi științifice în ceea ce privește oportunitatea de călătorie pentru pacienții cu aceste afecțiuni.

- **Bolile cardiace**: pacienții cu boală cardiacă ischemică, infarct miocardic în antecedente, angioplastie și/sau bypass cardiac ar trebui să efectueze un test de efort pe banda rulantă. Un rezultat puternic pozitiv la acest test reprezintă o contraindicație pentru călătoriile la altitudini mari. De asemenea, pacienții cu aritmii greu controlabile ar trebui să evite călătoriile la altitudini mari.
- **Astmul bronșic**: pacienții cu astm sever trebuie sfătuiți să evite ascensiunea la altitudini mari.
- **Sarcina**: deși nu există date relevante, este recomandată evitarea ascensiunii la > 3 000 m în perioada sarcinii, având în vedere scăderea semnificativă a saturației de oxigen la aceste altitudini.
- **Siclemia**: altitudinea mare este unul dintre rarele medii care provoacă ocazional o criză la persoanele cu siclicemie, chiar și la 2 500 m.
- **Diabetul zaharat**: drumețiile montane pot spori aportul de zahăr. Pacienții care urmează tratament cu insulină au nevoie de doze mai reduse în zilele de mers/cățărare față de zilele de odihnă.
- **Boala pulmonară cronică**: pacienții cu hipertensiune pulmonară trebuie să fie sfătuiți să evite ascensiunea la altitudine mare. Dacă, totuși, o astfel de călătorie este necesară, ar trebui luat în considerare tratamentul cu nifedipină cu eliberare prelungită (20 mg p.o. x 2/zi).
- **Boala renală cronică**: acetazolamida ar trebui evitată la pacienții cu acidoză metabolică preexistentă și la cei cu rată de filtrare glomerulară (RFG) ≤ 10 mL/min; doza de acetazolamidă trebui să fie ajustată dacă RFG ≤ 50 ml/min.

BOALA DE DECOMPRESIE (BDC)

BDC este cauzată de formarea de bule din gazul inert dizolvat (de obicei azot) în timpul sau după o ascensiune (decompresie) în urma scufundării cu butelii cu gaz comprimat.

- **Incidența** este de 1:10 000 de scufundări recreaționale. Factorii de risc sunt scufundări la adâncimi mari și de lungă durată, și o ascensiune prea rapidă.
- **Fiziopatologie:** bulele de gaz se formează direct în țesuturi, determinând simptome prin acțiunea mecanică asupra structurilor importante funcționale sau sensibile la durere. Bulele pot apărea, de asemenea, în circulația venoasă, unde pot declanșa cascada fenomenelor inflamatorii și de coagulare, pot afecta endoteliul, pot activa elemente ale sângelui (de exemplu, trombocitele) și pot cauza obstrucție vasculară simptomatică (de asemenea la nivel arterial atunci când este prezent un foramen ovale patent)
- **Manifestări clinice:** majoritatea pacienților prezintă simptome minore, de exemplu durere și oboseală, precum și tulburări neurologice minore, cum ar fi parestezii neregulate. Manifestările pulmonare și cardiovasculare pot fi foarte grave, incluzând dispnee, durere toarcică, aritmii, coagulopatie și hipotensiune arterială.
- **Diagnostic**
  - Se bazează pe integrarea rezultatelor și a examinării profilului scufundării, corelând simptomele cu momentele scufundării.

TRATAMENT **Boala de decompresie**

Măsurile de tratament constau în: poziționarea orizontală pentru prevenirea pătrunderii bulelor în circulația cerebrală, lichide i.v. și oxigen100%. Tratamentul definitiv se face cu oxigen hiperbaric administrat într-o cameră de compresie cu decompresie treptată pe perioade variabile în funcție de răspunsul la tratament. Dacă recuperarea este completă, scufundările ulterioare pot fi reluate după o pauză de cel puțin o lună; dacă există simptome reziduale, scufundarea este interxisă.

Pentru mai multe informații, vezi Basnyat B., Tabin G.: Altitude Illness, cap. e51; și Bennett M. H., Mitchell S. J.: Hyperbaric and Diving Medicine, cap e52, în HPIM-18.

CAPITOLUL 32
Intoxicația și supradozajul medicamentos

Intoxicația face referire la dezvoltare unor efecte negative corelate cu doza după expunerea la substanțe chimice, medicamente sau alte xenobiotice. *Supradozajul* reprezintă expunerea la cantități excesive dintr-o substanță care în mod normal este destinată consumului (un medicament) sau un drog ilicit. Expunerea chimică are ca rezultat aproximativ 5 milioane de cereri de sfaturi medicale sau tratamente în SUA în fiecare an, iar aproximativ 5% dintre victime necesită spitalizare. Mortalitatea generală este redusă (< 1% dintre cazurile de expunere); tentativele de sinucidere sunt cele mai serioase sau fatale intoxicații mortalitate1-2%). Până la 30% dintre internările în secțiile de psihiatrie au ca motiv tentativele de sinucidere prin supradozare.

Monoxidul de carbon este principala cauză a morții prin intoxicație. Intoxicația cu acetaminofen este cea mai frecventă cauză de deces printr-un agent medicamentos. Alte medicamente care pot produce deces prin supradozare sunt analgezicele, antidepresivele, sedativele hipnotice, neurolepticele, stimulentele și drogurile de stradă, medicamentele cardiovasculare, anticonvulsivantele, antihitaminicele și antiastmaticele. Agenții nefarmaceutici implicați în intoxicațiile fatale includ alcoolul și glicolul, gazele, substanțele pentru curățenie, pesticidele și produsele auto. Diagnosticul intoxicațiilor sau al supradojului poate fi luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, comă sau insuficiență acută renală, hepatică sau de măduvă hematogenă.

DIAGNOSTIC

De obicei, diagnosticul corect poate fi stabilit prin anamneză, examinare fizică și teste toxicologice de rutină. Toate sursele disponibile ar trebui să fie folosite pentru a determina natura exactă a ingestiei sau a xpunerii. *Anamneza* ar trebui să includă timpul, ruta, durata și circumstanțele expunerii (locația, evenimentele

înconjurătoare și intenția); denumirea substanței chimice implicate, momentul debutului simptomelor, natura și severitatea acestora; antecedentele medicale și psihiatrice. Physicians Desk Reference, centrele regionale de control al intoxicațiilor și farmaciile locale/de spital pot fi de ajutor pentru identificarea ingredientelor și a potențialelor efecte ale toxinelor.

Diagnosticul intoxicațiilor în cazurile cu etiologie primară necunoscută se bazează pe recunoașterea tiparelor de intoxicație. Primul pas este un *examen fizic* cu accent inițial pe puls, tensiune arterială, frecvență respiratorie, temperatură și status neurologic, urmând apoi caracterizarea stării fiziologice generale, ca stimulată, depresată, discordantă sau normală (Tabelul 32-1).

Examinarea ochilor (pentru nistagmus, dimensiunea pupilelor și reactivitatea), a statusului neuromuscular (tremurături, diskinezie, rigiditate, distonie), a abdomenului (pentru activitatea intestinală și mărimea vezicii urinare) și a pielii (pentru arsuri, bule, culoare, căldură, umiditate, ulcere de presiune, semnele înțepăturilor) poate oferi o reducere a posibilelor diagnostice. Ar trebui căutate orice semne de traumatisme și boli subiacente. Atunci când anamneza este neclară, ar trebui examinate toate orificiile pentru a detecta prezența arsurilor chimice și a pachetelor de droguri. Mirosul respirației sau al vărsăturii și culoare pielii, a unghiilor sau a urinei pot oferi indicii pentru diagnostic.

Testele de laborator inițiale trebuie să includă glicemia, electroliții serici, osmolaritate serică, uree/creatinina, teste funcționale hepatice, TP/TPT și ABG. Creșterea acidozei metabolice cu gap anionic este caracteristică pentru intoxicațiile cu metanol, etilenglicol și salicilați, dar poate apărea și în cazul altor agenți și în orice intoxicație ce are ca rezultat insuficiența hepatică, renală sau respiratorie, convulsii sau șoc. Un gap osmolar crescut – diferența dintre osmolaritatea serică măsurată (determinată de scăderea punctului de îngheț) și cea calculată din sodiul seric, glucoză și uree, de > 10 mmo/L – sugerează prezența unui solut cu greutate moleculară redusă cum ar fi alcoolul, glicolul, cetone, electroliți nemăsurați sau zahar. Cetoza sugerează intoxicația cu acetonă, alcool izopropilic sau salicilat. Hipoglicemia poate fi cauzată de intoxicația cu blocante β-adrenergice, etanol, insulină, agenți hipoglicemianți orali, chinină și salicilați, în timp ce hiperglicemia poate apărea în intoxicația cu acetonă, agoniști β-adrenergici, blocante ale canalelor de calciu, fier, teofilină și Vacor (rodenticid).

Studiile radiologice ar trebui să includă o radiografie toracică pentru a exclude cazurile de aspirație sau ARDS. Pe radiografia abdominal pot fi evidențiate densități radioopace. CT sau RMN cranian este indicat la pacienții comatoși sau care prezintă stare de stupoare pentru a exclude leziunile structural sau hemoragia subarahnoidiană, iar puncția lombară trebuie efectuată când se suspicionează infecția SNC. ECG poate fi de ajutor în direcționarea diagnosticului către un anumit agent otrăvitor. Bradicardia și blocul AV pot apărea atunci când sunt implicați agoniști α-adrenergici, agenți antiartimici, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, agenți colinergici (insecticide carbamat și organofosforice), glicozide cardiace, litiu sau antidepresive triciclice. Prelungirea intervalului QT sau QRS poate apărea în intoxicația cu antidepresive sau alte medicamente active pe membrane. Tahiartimia ventriculară poate fi observată la expunerea la glicozide cardiace, fluor, metilxantine, simpaticomimetice, antidepresive, catecolamine (de exemplu, hidratul de clor, hidrocarburi alifatice și halogenate).

Analiza toxicologică a urinei și a sângelui (și ocazinoal a conținutului gastric și a probelor chimice) ar putea fi de folos în confirmarea sau eliminarea suspiciunii de otrăvire. Deși testele rapide necesită 2-6 ore pentru realizare, managementul imediat al pacientului trebuie să fie bazat pe anamneză, dovezi circumstanțiale, examinarea fizică și testele auxiliare de rutină. Analiza cantitativă este folositoare

TABELUL 32-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL INTOXICAȚIILOR BAZAT PE STATUSUL FIZIOLOGIC

Stimulat	Depresat	Discordant	Normal
Simpatice simpatomimetice	Simpatolitice	Asfixiante	Expunere netoxică
Alcaloizi de ergot	Antagoniști α_1-adrenergici	Inhibitori de citocrom-oxidază	Tulburare psihogenă
Metilxantine	Agoniști α_2-adrenergici	Gaze inerte	Bombe toxice programate
Inhibitori ai monoaminoxidazei	Inhibitori ECA	Gaze iritante	Absorbție lentă
Hormoni tiroidieni	Blocante ale receptorilor angiotensinei	Inductori methemoglobinici	Anticolinergice
Anticolinergice	Antipsihotice	Inhibitori ai fosforilării oxidative	Carbamazepină
Antihistaminice	Blocante β-adrenergice	Inductori AGMA	Formatori de concrețiuni
Antiparkinsoniene	Blocante ale canalelor de calciu	Alcool (cetoacidoză)	Capsule de fenitoină sodică cu eliberare prelungită (Dilantin Kapseals)
Antipsihotice	Glicozizi cardiaci	Etilen glicol	Droguri ambulate
Antispastice	Antidepresive ciclice	Fier	Tablete protejate enteric
Alcaloizi de beladona	Colinergice	Metanol	Difenoxilat-atropină (Lomotil)
Antidepresive ciclice	Inhibitori de acetilcolinesterază	Salicilați	Opioide
Relaxante musculare	Agoniști muscarinici	Toluen	Salicilați
Ciuperci și plante	Agoniști nicotinici	Sindroame SNC	Tablete cu eliberare prelungită
Halucinogene	Opioide	Reacții extrapiramidale	Valproat
Canabinoide (marijuana)	Analgezice	Inhalare de hidrocarburi	Distribuție lentă
LSD și analogi	Antispastice GI	Izoniazidă	Glicozizi cardiaci
Mescalina și analogi	Heroină	Litiu	Litiu
Ciuperci	Sedative-hipnotice	Sindrom malign neuroleptic	Metale grele
Fenciclidină și analogi	Alcooli	Sindrom serotoninic	Salicilați
Sindrom de sevraj	Anticonvulsivante	Stricnină	
Barbiturice	Barbiturice		

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 32-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL INTOXICAȚIILOR BAZAT PE STATUSUL FIZIOLOGIC (CONTINUARE)

Stimulat	Depresat	Discordant	Normal
Benzodiazepine	Benzodiazepine	Agenți activi pe membrană	Valproat
Etanol	Precursori GABA	Amantadină	Metaboliți toxici
Opioide	Relaxante musculare	Antiaritmice	Acetaminophen
Sedative-hipnotice	Alti agenți care produc GHB	Antihistaminice	Tetraclorură de carbon
Simpatolitice		Antipsihotice	Glicozizi cianogenici
		Carbamazepină	Etilen glicol
		Antidepresive ciclice	Metanol
		Anestezice locale	Inductor de methemoglobină
		Opioide (unele)	Toxine fungice
		Orfenadrină	Insecticide organofosfor ice
		Antimalarice quinolinice	Paraquat
			Perturbatori ai metabolismului
			Antineoplazice
			Antivirale
			Colchicină
			Agenți hipoglicemianți
			Agenți imunosupresivi
			Inhibitori de MAO
			Metale grele
			Salicilați
			Warfarină

Abrevieri: AGMA, acidoză metabolică cu gap anionic; ECA, enzima de conversie a angiotensinei; GABA, acid gamaaminobutiric; GHB, gama-hidroxibutirat; GI, gastrointestinal; LSD, dietilamida acidului lisergic; MAO, monoaminoxidază; SNC, sistem nervos central.

pentru cazurile de intoxicație cu acetaminofen, acetonă, alcooli (inclusiv etilen glicol), antiaritmice, anticonvulsivante, barbiturice, digoxină, metale grele, litiu, salicilați și teofilină, cât și pentru carboxihemoglobină și methemoglobină. Rezultatele pot fi deseori disponibile în decurs de o oră.

Răspunsul la antidot poate fi folosit în scop diagnostic. Ameliorarea statusului mintal alterat și a semnelor vitale anormale în câteva minute de la administrarea i.v. de dextroză, naloxonă sau flumazenil este teoretic un diagnostic pentru hipoglicemie, intoxicația cu narcotice și, respective, cu benzdoazepină. Ameliorarea rapidă a simptomelor distonice (extrapiramidale) acute după o doză i.v. de benztropină sau difenhidramină confimă o etiologie legată de droguri. Deși inversarea cu fizostigmină atât a manifestărilor centrale cât și a celor periferice ale intoxicației cu anticolinergice este diagnostică, aceasta poate cauza excitare la pacienții cu depresie SNC de oricare etiologie.

TRATAMENT Intoxicația și supradozajul medicamentos

Scopurile terapiei sunt susținerea semnelor vitale, prevenirea oricărei absorbții ulterioare, sporirea eliminării, administrarea antidoturilor specifice și prevenirea reexpunerii. Bazele managementului intoxicației sunt prezentate în Tabelul 32-2. Atunci când nu se cunoaște tipul otrăvii sau aceasta nu este certă, ar trebui obținute probe de sânge și urină pentru testele toxicologice, de preferat înainte de inițierea tratamentului. Tratamentul este de obicei inițiat înainte de a se cunoaște date de rutină sau toxicologice. Toți pacienții simptomatici au nevoie de acces i.v. de calibru mare, O_2 suplimentar, monitorizare cardiacă, observare continuă; dacă statusul mintal este alterat se administrează 100 mg de tiamină (i.m. sau i.v.), o fiolă de dextroză 50% în apă și 4 mg de naloxonă împreună cu orice antidot specific, după indicații. Pacienții cu stare de conștiență alterată ar trebui intubați. Se poate administra cărbune activat p.o. sau printr-o sondă gastrică de calibru mare; lavajul gastric necesită o sondă orograstică. Severitatea intoxicației determină managementul. Internarea într-o secție de terapie intensivă este indicată pentru pacienții cu intoxicație gravă (coma, depresie respiratorie, hipotensiune arterială, anomalii cardiace, aritmii, hipotermie sau hipertemie, convulsii), pentru cei care necesită monitorizare atentă, antidoturi sau terapie sporită de eliminare și cei cu deteriorare clinică progresivă sau probleme medicale subiacente semnificative. Pacienții suspectați de tentativă de suicid necesită supraveghere constantă din partea personalului calificat.

TRATAMENTUL SUPORTIV Protecția căilor respiratorii este obligatorie. Reflexul de vomă nu este un indicator de încredere al necesității de intubare. Intubarea este necesară la toți pacienții cu depresia SNC sau convulsii pentru prevenirea aspirației conținutului gastric. Necesitatea pentru suplimentarea O_2 și susținerea ventilatorie pot fi evaluate prin măsurarea ABG. Edemul pulmonar produs de droguri este de obicei secundar hipoxiei, dar poate contribui și depresia miocardică. Măsurarea presiunii arterei pulmonare poate fi necesară pentru stabilirea etiologiei. Tulburările electrolitice ar trebui corectate imediat ce este posibil

Pentru eliminarea toxinei și pentru recuperarea pacientului sunt necesare o funcție cardiovasculară și perfuzia organelor adecvate. Dacă hipotensiunea arterial nu reacționează la tratamentul de creșterea volumului, este necesară administrarea de medicamente presoare (norepinefrină, epinefrină sau dopamină). În cazurile severe ar trebui luate în considerare pompa

TABELUL 32-2 BAZELE TRATAMENTULUI INTOXICAȚIILOR

Tratament suportiv	
Protejarea căilor respiratorii	Tratamentul convulsiilor
Oxigenare/ventilație	Corectarea anomaliilor de temperatură
Tratamentul aritmiilor	Corectarea tulburărilor metabolice
Suport hemodinamic	Profilaxia complicațiilor secundare
Prevenirea absorbției suplimentare a toxicului	
Decontaminare GI	Decontaminarea altor zone
Lavaj gastric	Decontaminarea ochilor
Cărbune activat	Decontaminarea tegumentelor
Irigarea întregului intestin	Evacuarea cavităților corpului
Diluție	
Îndepărtare endoscopică/chirurgicală	
Creșterea eliminării toxicului	
Doze multiple de cărbune activat	Îndepărtare extracorporeală
Diureză	Hemodializă
Modificarea pH-ului urinar	Hemoperfuzie
Chelare	Hemofiltrație
	Plasmafereza
	Exsangvinotransfuzie
	Oxigenare hiperbară
Administrarea de antidoturi	
Neutralizare cu anticorpi	Antagonism metabolic
Neutralizare prin fixare chimică	Antagonism fiziologic
Profilaxia reexpunerii	
Educarea adulților	Notificare de către agențiile de reglementare
Protecția copiilor	Trimitere la psihiatru

intraaortică cu balon sau alte metode de asistență mecanică a perfuziei. Tahicardia supraventriculară (TSV) cu hipertensiune și excitația SNC sunt aproape întotdeauna cauzate de stimularea vegetativă simpatică, anticolinergice, halucinogene sau de sevraj. Tratamentul este indicat dacă acestea sunt asociate cu instabilitate dinamică, dureri toracice sau semne de ischemie pe ECG. Tratamentul cu combinație de α- și β-blocant sau de β-blocant și vasodilatator este indicat în cazurile de hiperactivitate simpatică severă. Fizostigmina este folositoare pentru hiperactivitatea determinată de o supradoză de anticolinergice.

TSV în absența hipertensiunii răspunde de obicei la administrarea de lichide.

Tahicardia ventriculară (TV) poate fi provocată de stimulare simpatică, destabilizarea membranei miocardice sau tulburări metabolice. Administrarea de lidocaină și fenitoină este în general sigură. Bicarbonatul de sodiu trebuie să fie agentul administrat primul pentru TV de origine toxicologică. Medicamentele care prelungesc intervalul QT (chinidina, procainamida) sunt contraindicate în TV cauzată de supradoză de antidepresive triciclice. Pentru torsada vârfurilor pot fi de folos sulfatul de magneziu și accelerarea artificială a ritmului cardiac (cu izoproterenol sau un pacemaker). Aritmiile pot fi rezistente la terapie până când tulburările acido-bazice sau electrolitice, hipoxia și hipotermia subiacente sunt corectate. Pacienții stabili hemodinamic pot fi ținuți sub observați fără intervenție farmacologică.

Convulsiile se tratează cel mai bine cu agoniști ai acidului γ-aminobutiric cum sunt benzodiazepinele sau barbituricele. Barbituricele se administrează doar după intubare. Convulsiile cauzate de supradoza de izoniazidă răspund doar la doze mari de piridoxină i.v. Convulsiile produse de beta-blocante sau antidepresivele triciclice s-ar putea să necesite fenitoină sau benzodiazepine.

PREVENIREA ABSORBȚIEI TOXICELOR Realizarea sau nu a decontaminării GI și ce procedură să se folosească depinde de timpul de la ingestie; toxicitatea existentă și prevăzută pentru substanța ingerată; disponibilitatea, eficacitatea și contraindicațiile procedurii; și natura, severitatea și riscul apariției de complicații. Eficacitatea cărbunelui activat și a spălăturilor gastrice scade odată cu trecerea timpului și nu există date suficiente pentru a susține sau exclude un efect benefic atunci când sunt folosite la > o oră după ingestie. Cărbunele activat are eficacitate comparabilă sau mai mare, mai puține contraindicații și complicații, este mai puțin invaziv decât lavajul gastric și este metoda preferată de decontaminare GI în majoritatea situațiilor.

Cărbunele activat este preparat ca o suspensie în apă, fie singur, fie asociat cu un laxativ. Este administrat oral printr-un biberon (pentru bebeluși) sau cu o cană, pai sau sondă nazogastrică de calibru mic. Doza recomandată este de 1 g/kg corp, folosind 8 mL de diluant pe gram de cărbune dacă nu este disponibilă o formulă premixată. Cărbunele poate inhiba absorbția altor agenți administrați oral și este contraindicat la pacienții care au ingerat o substanță corozivă.

Atunci când este indicat, lavajul gastric este realizat folosind o sondă orogastrică 28F la copii și 40F la adulți. Atât la copii, cât și la adulți se folosește soluție salină sau apă de la robinet. (La sugari se folosește doar soluție salină.) Pacientul este așezat în poziție Trendelenburg și decubit lateral stâng pentru a minimaliza aspirația (care apare la 10% dintre pacienți). Administrarea repetată de lichid (5 mL/kg corp) urmată de aspirare produce înlăturarea treptată a conținutului gastric. Lavajul este contraindicat la pacienții ce se opun procedurii, și la cei care au ingerat hidrocarburi distilate din petrol și substanțe corozive (din cauza riscului de pneumonie de aspirație și perforație gastroesofagiană).

Siropul de ipecac, în trecut cel mai frecvent folosit pentru decontaminare, nu are niciun rol în mediul spitalicesc și nu se mai recomandă pentru tratamentul intoxicațiilor.

TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
Stimulată				
Simpatice (vezi, de asemneea, HPIM-18, cap. 394)				
Simpatomimetice	Agoniști α_1–adrenergici (decongestionante): fenilefrină, fenilpropanolamină. Agoniști β_2-adrenergici (bronhodilatatoare: albuterol, terbutalină. Agoniști adrenergici nespecifici: amfetamine, cocaină, efedrină	Stimulează receptorii centrali și periferici direct sau indirect (prin promovarea eliberării sau a inhibiției reabsorbției norepinefrinei și, câteodată, a dopaminei)	Stimularea fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); bradicardia reflexă poate apărea cu agoniștii α_1-selectivi; β-agoniștii pot provoca hipotensiune arterială și hipokaliemie	Fentolamina, un antagonist neselectiv al receptorilor α_1-aderenergici, pentru hipertensiunea arterială severă cauzată de agoniștii α_1-aderenergici; propranolol, un blocant β-neselectiv, pentru hipotensiune și tahicardie produse de β_2-agoniști; labetalol, un β-blocant cu activitate de α-blocant, sau fentolamină cu esmolol, metoprolol, sau alte substanțe β-blocante cardioselective pentru hipertensiune cu tahicardie cauzată de agenți neselectivi (β-blocante, dacă este folosit singur, poate excerba hipertensiunea și vasospasmul produs de o stimulare fără opoziție); benzodiazepine; propofol.
Alcaloizi ergotaminici	Ergotamină, metisergid, bromocriptină, pergolid	Stimularea și inhibarea receptorilor serotoninergici și α-adrenergici; stimularea receptorilor dopaminergici.	Stimulare fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); furnicături, vasospasm (localizat sau generalizat),ischemie miocardică și cerebrală care progresează la cangrenă sau infarct; pot apărea și hipotensiune arterială, bradicardie, și mișcări involuntare	Nitroprusiat sau nitroglicerină pentru vasospasmul sever; prazosin (un α_1-blocant), captopril, nifedipină și ciproheptadină (un antagonist al receptorului de serotonină) pentru ischemia moderată a membrelor; antagoniști ai receptorului de dopamină (antipsihotice) pentru halucinații și tulburări de mișcare.

Metilxantina	Cofeină, teofilină	Inhibarea sintezei adenozinei și antagonismul receptorilor de adenozină; stimularea eliberării epinefrinei și a norepinefrinei; inhibarea fosfodiesterazei având ca rezultat o creștere a adenozinei ciclice și a guanozin monofosfatului intracelulare.	Stimulare fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); simptome gastrointestinale semnificative și efecte β-agoniste(vezi mai sus). Intoxicația apare la niveluri mai mici de medicamente în cazul intoxicației cronice decât în cea acută	Propranololul, un β-blocant neselectiv, pentru tahicardie cu hipotensiune; orice β-blocant pentru tahicardie supraventriculară sau ventriculară fără hipotensiune; eliminarea sporită cu doze multiple de carbine activat, hemoperfuzie și hemodializă; indicațiilr pentru hemoperfuzie și hemodializă includ semne vitale instabile, convulsii și un nivel de teofilină de 80-100 μg/mL după supradoza acută și 40-60 μg/mL în caz de expunere cronică.
Inhibitorii monoamin oxidazei	Fenelzină, tranilcipromină, selegilină	Inhibarea monoaminoxidazei are ca rezultat afectarea metabolismului catecolaminelor endogene și a agenților simpatomimetici exogeni	Stimulare fiziologică întârziată sau lentă (HPIM-18, Tabelul e50-2); hipotensiune și bradicardie terminală în cazuri severe	Agenți cu acțiune scurtă (de exemplu, nitroprusiat, esmolol) pentru hipertensiune și tahicardie; simpatomimetice cu acțiune directă (de exemplu, norepinefrină, epinefrină) pentru hipotensiune și bradicardie.

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
Anticolinergice				
Antihistaminice	Difenhidramină, doxilamină, pirilamină	Inhibiția receptorilor colinergici muscarinici parasimpatici centrali și postganglionari. La doze mari, amantadine, difenhidramina, orfenadrina, fenotiazina, și antidepresivele triciclice au activitate nonanticolinergică adițională (vezi mai jos).	Stimulare fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); piele și membrane uscate, reducerea zgomotelor intestinale, înroșirea feței și retenție urinară; mioclonii. Efectele central pot apărea fără disfuncție vegetativăă semnificativă.	Fizostigmina, un inhibitor acetilcolinesterazic (vezi mai jos) pentru delir, halucinații și hiperactivitate neuromusculară. Contraindicațiile includ toxicitate cardiovasculară nonanticolinergică (de exemplu, anomalii ale conducerii cardiace, hipotensiune arterial și aritmii ventriculare).
Antiparkinsoniene	Amantadină, trihexifenidil			
Antipsihotice	Clorpromazină, olanzapină, quetiapină, tioridazină			
Antispastice	Clidinium, diciclomină			
Alcaloizi de Belladonna	Atropină, hiosciamină, scopolamină			
Antidepresive ciclice	Amitriptilină, dozepină, imipramină			
Miorelaxante	Ciclobenzaprină, orfenadrină			
Ciuperci și plante	*Amanita muscaria* și *A. pantherina*, măselariță, ciumafaia, mătrăguna			

Simpatolitice				
Agoniști α_2-adrenergici	Clonidină, guanabenz, tetrahidrozolină și alte decongestionante imidozalinice, tizanidină și alte miorelaxante imidozalinice.	Stimularea receptorilorilor α_2-aderenergici duce la inhibarea acțiunii simpatice a SNC; activitatea la locurile de legare a imidazolinei nonadrenergice contribuie, de asemenea, la efectele SNC	Depresia fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2), mioză. Poate apărea hipertensiune inițială tranzitorie.	Dopamină și norepinefrină pentru hipotensiune. Atropină pentru bradicardia simptomatică. Naloxonă pentru depresia SNC (cu eficacitate inconsistentă).
Antipsihotice	Clorpromazină, clozapină, haloperidol, risperidonă, tioridazină	Inhibarea receptorilor α-adrenergici, dopaminergici, histaminergici, muscarinici și serotonergici. Unii agenți inhibă și canalele de sodiu, potasiu și calciu.	(HPIM-18, Tabelul e50-2), mioză, efecte anticolinergice (vezi mai sus), reacții extrapiramidale (vezi mai jos), tahicardie. Pot apărea uneori întârzieri ale conducerii cardiace (interval PR, QRS, JT și QT prelungite) cu tahidisritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor.	Pentru tahidisritmiile ventriculare asociate cu prelungirea QRS se folosesc bicarbonatul de sodiu și lidocaina. Magneziul, izoproterenolul și accelerarea artificială a ritmului cardiac pentru torsada vârfurilor. Evitați antiaritmicele de clasă IA, IC și III. Terapia i.v. cu lipide emulsionate poate fi benefică în unele cazuri.

pagina următoare)

TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
Depresive				
Blocantele β-adrenergice	Blocantele cardioselective (β_1): atenolol, esmolol, metoprolol. Blocante neselective (β_1 și β_2): nadolol, propranolol, timolol. Agoniști β parțiali: acebutolol, pindolol. Antagoniști α_1: carvedilol, labetalol. Agenți activi pe membrane: acebutolol, propranolol, sotalol	Inhibarea receptorilor β-adrenergici (efect antiaritmic de clasa II). Unii agenți au activitate la receptorii adiționali sau au efecte de membrană (vezi mai jos).	Depresia fiziologică (HPIM-18, Tabelul 50-2), bloc atrioventricular, hipoglicemie, hiperkaliemie, convulsii. Agoniștii parțiali pot cauza hipertensiune și tahicardie. Sotalolul poate cauza creșterea intervalului QT și a tahidisritmiilor ventriculare. Debutul poate fi întârziat după supradoza de sotalol și formule farmacologice cu eliberare susținută	Glucagonul și calciul pentru hipotensiune și bradicardie simptomatică. Atropină, izoproterenol, amrinonă, dopamină, dobutamină, epinefrină și norepinefrina pot câteodată fi eficiente. Pentru cazurile refractare: doze mari de insulină (cu glucoză și potasiu pentru susținerea euglicemiei și a normokaliemiei), stimulare cardiacă electrică și susținere cardiovasculară mecanică.
Blocantele canalelor de calciu	Diltiazem, nifedipină și alte derivate de dihidropiridină, verapamil	Inhibarea canalelor lente (de tip L) cardiovasculare de calciu (efect antiaritmic de clasa a IV-a)	Depresia fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2), bloc atrioventricular, ischemia de organe și infarct, hiperglicemie, convulsii. Hipotensiunea se datorează	Calciu și glucagon pentru hipotensiune și bradicardie simptomatică. Dopamina, epinefrina, norepinefrina, atropina și izoproterenolul sunt mai rar eficiente, dar pot fi folosite adițional. Pentru cazurile refractare: amrinonă, doze mari de insulină (cu glucoză și potasiu pentru susținerea euglicemiei

			în general unei rezistențe vasculare mai mult decât unui debit cardiac redus. Debutul poate fi întârziat pentru ≥ 12 ore după supradoza cu medicamente cu eliberare susținută.	și a normokaliemiei), stimulare cardiacă electrică și susținere cardiovasculară mecanică..
Glicozizi cardiaci	Digoxină, steroizi cardioactivi endogeni, digitală și alte plante, secreții de pe pielea broaștelor (*Bufonidae* sp.)	Inhinarea pompelor de membrană pentru Na^+, K^+-ATPază	Depresia fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); simptome gastrointestinale, psihice și vizuale; bloc atrioventricular cu sau fără tahiaritmie supraventriculară concomitentă; tahiaritmie ventriculară. Hiperkaliemie în intoxicația acută. Toxicitatea apare la doze mai reduse în intoxicația cronică decât în cea acută.	Pentru disritmii cu compromitere hemodinamică, fragmente de anticorpi specifici pentru digoxină, bloc atrioventricular Mobitz II sau de gradul III, hipercalemie (> 5,5 meq/L; doar în intoxicația acută). Măsurile de temporizare includ atropina, dopamina, epinefrină, fenitoina și pacing cardiac extern pentru bradidisritmii și magneziu, lidocaină, sau fenitoină pentru tahidisritmii. Pacing-ul cardiac intern și cardioversia pot spori iritabilitatea ventriculară și ar trebui să fie rezervate doar pentru cazurile refractare.

TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
Depresive				
Antidepresivele ciclice	Amitriptilină, doxepină, imipramină	Inhibarea receptorilor α-adrenergici, dopaminergici, GABA-ergici, histaminergici, muscarinici și serotonergici; inhibarea canalelor de sodiu (vezi agenții activi pe membrane; inhibiția norepinefrinei și a recaptării serotoninei.	Depresie fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2), convulsii, tahicardie, întârzieri în conducerea cardiacă (interval PT, QRS, JT, QT prelungite; deviație axială dreaptă terminală a QRS) cu aberații și tahidisritmii ventriculare. Toxidrom anticolinergic (Vezi mai sus).	Bicarbonate de sodium hypertonic (sau soluție salină hipertonică) și licocaină pentru tahidisritmii ventriculare associate cu prelungirea QRS. Folosirea de fenitoină este controversată. Antiaritmicele din clasa IA, IC și III sunt contraindicate.
Colinergice				
Inhibitori de acetilcolinesterază	Insecticidele cu carbamat (aldicarb, carbaril, propoxur) și medicamentele (neostigmina, fizostigmină, tacrin); gazele cu acțiune pe sistemul nervos (sarin, soman, abun, VX), insecticidele cu organofosfați (diazinon, clorpirifos-etil, malation).	Inhibarea acetilcolinesterazei duce la creșterea nivelului acetilcolinei sinaptice la locurile receptorilor muscarinici și nicotinici colinergici	Deprezie fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2). Semne și simptome muscarinice: convulsii, secreții excesive (lăcrimare, salivație, bronhoree și wheezing,diaforeză) și activitate crescută intestinală și la nivelul vezicii urinare cu greață, vărsături, diaree, crampe abdominale și incontinență a urinei și a	Atropină pentru semne și simptome muscarinice. Pralidoxim (2-PAM), un reactivator al colinesterazei, pentru semne și simptome nicotinice datorate organofosfaților, gazelor nervoase sau unui anticolinesterazic necunoscut.

Agoniști muscarinici	Betanecol, ciuperci (*Boletus, Clitocybe, Inocibe* spp.), pilocarpină.	Stimularea SNC și a receptorilor postganglionari colinergici parasimpatici (muscarinici).	fecalelor. Simptome și semne nicotinice: hipertensiune arterială, tahicardie, crampe musculare, fasciculații, slăbiciune și paralizie. În general, decesul se produce din cauza insuficienței respiratorii. Activitatea colinesterazei în plasmă și eritrocitrocite < 50% din normal în otrăvirea cu un inhibitor acetilcolinesterazic.	
Agoniști nicotinici	Lobelină, nicotină (tutun)	Stimularea receptorilor preganglionari simpatici și parasimpatici și a receptorilorb colinergici (nicotină) ai musculaturii striate (joncțiunea neuromuculară).		
Sedative hipnotice (Vezi și HPIM-18, Cap. 393)				
Anticonvulsivante	Carbamazepină, etosuximidă, felbamat, gabapentină, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, fenitoină, tiagabină, topiramat, valproat, zonisamidă.	Potențarea efectelor inhibitorii ale GABA prin legarea de complexul receptor neuronal al canalului GABA-A clor și creșterea frecvenței sau a duratei deschiderii canalului de clor ca răspun la stimularea GABA. Baclofenul și, într-o anumită măsură,	Depresie fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2), nistagmus. Absorbția întârziată poate apărea în cazul carbamazepine, fenitoinei și valproatului. Micloniile, convulsiile, hipertensiunea și tahiaritmii pot apărea în cazul baclofenului, carbazepinei și orfenadrinei.	Benzodiazepine, barbiturice sau propofol pentru convulsii. Eliminarea fenobarbitalului și posibil a altor agenți cu acțiune prelungită intensificată de doze multiple de carbune activat Hemodializa și hemoperfuzia pot fi indicate pentru intoxicațiile severe cu unii agenți (vezi Eliminarea extracorporeală, în text).

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
Colinergice				
Barbiturice	Acțiune de scurtă durată: butabarbital, pentobarbital, secobarbital. Cu acțiune prelungită: fenobarbital, primidonă.	GBH-ul acționează asupra complexului GABA-B; meprobamatul, metabolitul acestuia carisoprodol, felbamatul, și orfenadrina antagonizează receptorii NMDA excitatori *N*-metil-D-aspartat; etosuximida, valproatul și zonisamida scad conducerea prin canelele de		
Benzodiazepine	Cu acțiune ultrascurtă: estazolam, midazolam, temazepam, triazolam. Cu acțiune scurtă: alprazolam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam. Cu acțiune prelungită: clordiazepoxid, clonazepam, diazepam, flurazepam	calciu de tip T; valproatul scade degradarea GABA și tigabina blochează recaptarea GABA; carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoina, topiramatul, valproatul și zonisamida încetinesc rata de recuperare a	De asemenea, pot apărea tahiartimiile cu hidratul de clor. AGMA, hipernatremia, hiperosmolaritatea, hiperamoniemia, hepatita chimică și hipoglicemia pot fi întâlnite în intoxicația cu valproat. Carbamazepine și oxcabazepina pot produce hiponatremie din SIADH.	Vezi mai sus și mai jos pentru tratamentul efectelor de blocaj anticolinergic și al canalului de sodiu (membrane).

	Agenți înrudiți farmacologic: zaleplon, zolpidem	a canalelor de sodiu inactivate. Unii agenți au și activitate α_2-agonistă, anticolinergică și de blocare a canalelor de sodiu (Vezi mai sus și mai jos)	
Precursori GABA	γ-hidroxibutirat (oxibat sodic; GBH); γ-butirolactonă (GBL), 1,4-butanediol		Unii agenți pot provoca efecte de blocaj anticolinergic și al canalului de sodiu (vezi mai sus și mai jos)
Miorelaxantee	Baclofen, carisoprodol, ciclobenzaprină, etomidat, metaxalonă, metocarbamol, orfenadrină, propofol, tizanidină și alte miorelaxante imidazolinice		
Alți agenți	Cloral hidrat, ethclorvinol, glutetimidă, meprobamat, metaqualonă, metiprilon		

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
Discordant				
Asfixiante				
Inhibitori ai citocrom oxidazei	Monoxid de carbon, cianură, hidrogen sulfurat	Inhibarea citocrom oxdazei mitocondriale, blocând astfel transportul de electroni și metabolismul oxidativ. Monoxidul de carbon se leagă, de asemneea, de hemoglobină și mioglobină, și previne legarea ulterioară a oxigenului, transportul acestuia și reabsorbția tisulară (legarea de hemoglobină împinge curba disocierii oxigenului către stânga).	Semnele și simptomele hipoxiei cu stimulare fiziologică și ulterioară depresie (HPIM-18, Tabel e50-2); acidoză lactică, P_{O2} și saturație calculată de oxigen normal, dar saturația de oxigen scade prin co-oximetrie (cea măsurată prin puls- oximetrie este în mod eronat ridicată, dar este mai mică față de normal și față de valoarea calculată). Dureri de cap și greață sunt frecvent întâlnite în intoxicația cu monoxid de carbon. Colapsul brusc poate apărea în cazul cianurii și al expunerii la hidrogen sulfurat. Un miros amărui al respirației poate fi detectat după ingestia de cianuri ; hidrogenul sulfurat miroase a ouă stricate.	Doze ridicate de oxigen. Inhalarea de nitrit de amil și administrarea i.v. de nitrit de sodiu și tiosulfat de sodiu (kitul Lily antidote pentru cianuri) pentru comă, acidoză metabolică și disfuncții cardiovasculare în cazul de intoxicație cu cianură. Nitritul de sodiu și amil (fără tiosulfat) pentru toxicitatea similară în otrăvirea cu hidrogen sulfurat. Oxigenul hiperbaric pentru intoxicația moderată și severă cu monxid de carbon și pentru otrăvirea cu cianură sau hidrogen sulfurat care nu răspunde la alte măsuri de tratament.

Inductori de methemoglobină	Derivații de anilină, dapsona, anestezice locale, nitrați, nitriți, oxid de azot, hidrocarburi nitro- și nitrozo-, fenazopiridină, substanțe antimalarice de tip primaquin, sulfonamide.	Oxidarea fierului hemoglobinic din stare feroasă (Fe^{2+}) în stare ferică (Fe^{3+}) previne legarea oxigenului, transportul și absorbția tisulară (methemoglobinemia deplasează curba de disociere a oxigenului către stânga). Oxidarea proteinei de hemoglobină produce precipitarea hemoglobinei și anemie hemolitică (manifestată sub formă de corpi Heinz și „celule mușcate" pe frotiul de sânge periferic.	Semnele și simptomele hipoxiei cu stimulare fiziologică inițială și depresie ulterioară (HPIM-18, Tabelul e50-2), cianoză gri-maronie care nu răspunde la tratamentul cu oxigen și fracțiuni methemoglobinice > 15-20%, cefalee, acidoză lactică (la fracții methemoglobinice > 45%), P_{02} și saturație calculată de oxigen normale, dar saturația de oxigen scade prin co-oximetrie (cea măsurată prin puls-oximetrie este în mod eronat ridicată, dar este mai mică față de normal și față de valoarea calculată).	Doze ridicate de oxigen. Albastru de metilen i.v. pentru fracțiuni de methemoglobină > 30%, hipoxie sistemică sau ischemie (contraindicat în deficiența de G6PD), exsangvinotransfuzie și oxigen hiperbaric pentru cazurile severe sau refractare.

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
Discordant				
Inductori de AGMA	Etilenglicol	Etilen glicolul provoacă depresia SNC și creșterea osmolarității serice. Metaboliții (în special acidul glicolic) cauzează AGMA, depresia SNC și insuficiență renală. Precipitarea metabolitului de acid oxalic ca sare calcică în țesuturi și urină produce hipocalcemie, edem tisular și cristalurie.	Inițial intoxicație asemănătoare cu cea produsă de etanol, greață, vărsături, gap osmolar crescută, cristalurie cu oxalat de calciu. AGMA întârziat, durere de spate, insuficiență renală. Comă, convulsii hipotensiune, ARDS în cazurile severe.	Aspirație gastrică pentru ingestie recentă. Bicarbonat de sodiu pentru a corecta acidemia. Tiamină, acid folinic, magneziu și doze mari de piridoxină pentru a facilita metabolismul. Etanol sau fomepizol pentru AGMA, cristalurie sau disfuncție renală, nivelul etilenglicolului > 3mmol/L (> 20mg.dL) și pentru intoxicația asemănătoare cu cea cu etanol sau gap osmolar crescut dacă valorile nu pot fi obținute cu ușurință. Hemodializă pentru AGMA persistentă, lipsa îmbunătățirii stării clinice și disfuncție renală. Hemodializa este de asemenea de folos pentru îmbunătățirea eliminării etilen glicolului și scurtarea duratei tratamentului atunci când nivelul de etilen glicol > 8 mmol/L (> 50 g/dL).
Inductori de AGMA	Fier	Hidratarea ionului feric (Fe^{3+}) generează H^+. Fierul legat de nontrasferină catalizează formarea de radicali liber care provoacă leziuni mitocondriale, peroxidarea lipidelor, creșterea permeabilității capilare, vasodilatație și toxicitatea în organe	Inițial greață, vărsături, durere abdominală, diaree, AGMA, depresie cardiovasculară și a SNC, hepatită, coagulopatie și convulsii în cazurile severe. Pe radiografiile abdominale se pot observa tablete radioopace de fier	Irigarea completă a intestinelor pentru ingestii în cantități mari. Endoscopie și gastrostomie dacă pe radiografii încă se observă un număr mare de tablete și toxicitatea clinică este încă mare. Hidratare i.v. Bicarbonat de sodiu pentru acidemie. Deferoxamină i.v. pentru toxicitatea sistemică, nivelul de fier > 90 µmol/L (> 500 g/dL).

Metanol	Metanolul cauzează depresia SNC asemănătoare cu etanolul și creșterea osmolarității serice. Metabolitul acid formic provoacă AGMA și toxicitate retiniană.	Intoxicație inițială asemănătoare cu etanolul, greață, varsături, gap osmotic crescut. AGMA întârziat, anomalii vizuale (încețoșare, pete și orbire) și retiniene (edem, hiperemie). Comă, convulsii, depresie cardiovasculară și cazuri severe. Posibil pancreatită.	Aspirație gastrică pentru ingestie recentă. Bircabonat de sodiu pentru corectarea acidemiei. Doze mari de acid folinic sau folat pentru a facilita metabolismul. Etanol sau fomepizol pentru AGMA, simptome vizuale, nivelul metanolului > 6 mmol/L (> 20 mg/dL) și pentru intoxicația asemănătoare etanolului sau gap osmotic crescut dacă valoarea nu este ușor de obținut. Hemodializă pentru AGMA persistentă, lipsa de îmbunătățire a stării clinice și disfuncție renală. Hemodializa este de asemenea folositoare pentru sporirea eliminării metanolului și scurtarea duratei tratametnului când valoarea metanolului > 15 mmol/L (50 mg/dL).
Salicilați	Sensibilitate sporită a centrului respirator din SNC la modificări ale P_{O2} și P_{CO2} stimulează respirația. Necuplarea fosforilării oxidative, inhibarea enzimelor ciclului Krebs și stimularea metabolismului carbohidraților și al lipidelor generază anioni endogeni în număr mare și provoacă AGMA	Inițial, greață, vărsături, hiperventilație, alcalemie, alkalurie. Alcalemia ulterioară cu AGMA și acidurie paradoxală. Acidemie târzie cu depresie respiratorie și a SNC. În cazurile severe, edem pulmonar și cerebral. Se pot produce și hipoglicemie, hipocalcemie, hipokaliemie și convulsii	Hidratare i.v. și glucoză suplimentară. Bicarbonat de sodiu pentru a corecta acidemia. Diureză alcalină pentru toxicitatea sistemică. Hemodializă pentru comă, edem cerebral, convulsii, edem pulmonar, insuficiență renală, dezechilibre progresive acido-bazice sau toxicitate clinică, nivelul salicilaților > 7 mmol/L (100 mg/dL) după supradozarea acută.

TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
Discordant				
Sindroame SNC				
Reacții extrapiramidale	Antipsihotice (vezi mai sus, unele antidepresive ciclice și antihistaminice	Scăderea activității dopaminergice a SNC cu activitate colinergică relativ excesivă.	Akatisie, distonie, parkinsonism.	Agenți anticolinergici orali și parenterali cum ar fi benztropina sau difenhidramina.
Izoniazidă		Interferența cu activarea și aprovizionarea cu piridoxal-5-fosfat, un cofactor pentru decarboxilaza acidului glutamic, care transformă acidul glutamic în GABA, are ca rezultat scăderea nivelurilor acestui neurotransmițător inhibitor al SNC; complicarea cu și epuizarea piridoxinei; inhibarea lactatului dependent de dinucleotidul adenin nicotinic și a hidroxibutirat	Greață, vărsături, agitație, confuzie; comă, depresie respiratorie, convulsii, cetoacidoză și lactoacidoză în cazurile severe.	Doze mari de piridoxină i.v. (vitamina B_6) pentru stare de agitație, confuzie, comă și convulsii. Diazepam sau barbiturice pentru convulsii.

	dehidrogenazei având ca rezultat acumularea de substrat.		
Litiu	Interferență cu transportul membranar al ionilor, adenilat ciclaza și activitatea Na^+, K^+-ATPazei și eliberarea de neurotransmițător.	Greață, vărsături, diaree, ataxie, coreoatetoză, encefalopatie, hiperreflexie, mioclonii, nistagmus, diabet zaharat nefrogenic, nivel fals crescut al clorului cu gap anionic redus, tahicardie. Comă, convulsii, aritmie, hipertermie și encefalopatie prelungită sau permanentă și tulburări de mișcare în cazuri severe. Debutul întârziat după supradozarea acută, în special în formațiunile cu eliberare întârziată. Toxicitatea apare la valori mai reduse în intoxicația cronică față de cea acută	Irigarea întregului tract digestiv pentru infgestie în cantitate mare. Hidratare pe cale i.v., hemodializă pentru comă, convulsii, encefalopatie severă, progresivă sau presistentă sau disfuncție neuromusculară, valori de vârf ale litiului > 8 meq/L după supradozarea acută.

(*continuare pe pagina următoare*

TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
Discordant				
Sindromul serotoninergic	Amfetamine, cocaină, dextrometorfan, meperidină, inhibitori MAO, inhibitori selectivi de captare a serotoninei (5HT), antidepresive triciclice, tramadol, triptani, triptofan.	Promovarea eliberării de serotonină, inhibarea recaptării serotoninei sau stimularea direct a SNC și a receptorilor periferici de serotonină (în principal 5HT-1a și 5HT-2), solitari sau în combinație.	Status mintal alterat (agitație, confuzie, mutism, comă, convulsii), hiperactivitate neuromusculară (hiperreflexe, mioclonii, rigiditate, tremurături) și disfuncție vegetativă (durere abdominală, diaree, diaforeză, febră, înroșirea feței, hipertensiune, midriază, salivație, tahicardie). Complicațiile includ hipertermie, acidoză lactică rabdomioliză și insuficiență multiplă de organe.	Antagoniști ai receptorilor de serotonină cum ar fi ciproheptadină, se oprește orice agent cauzator.
Agenți activi pe membrane	Amantadină, antiaritmice (clasa I și III; unele beta-blocante), antipsihotice (vezi mai sus), antihistaminice (în special difenhidramina), carbamazepina,	Blocarea canalelor membranare rapide de sodiu prelungește faza 0 (depolarizarea) potențialul de acțiune cardiac, care prelungește durata QRS și promovează	Prelungirea QRS și JT (sau a ambelor) cu hipotensiune, tahiaritmii ventriculare, depresia SNC, convulsii. Efecte anticolinergice cu amantadină, antihistaminice, carbamazepină, disopiramidină,	Bicarbonatul de sodiu hipertonic (sau soluția salină hipertonică) pentru întârzieri ale conducerii cardiace și tahicardie monomorfică ventriculară. Lidocaină pentru tahicardie monomorfică ventriculară (cu excepția cazurilor când este cauzată de antiaritmice din clasă Ib). Magneziu, izoproterenol și stimularea ritmului pentru tahicardie ventriculară polimorfică. *Fizostigmină*

anestezice locale (inclusiv cocaina) opioide (meperidină, propoxifen), orfenadrin, substanțe antimalarie cu chinolonă (clorochină, hidroxiclorochină, chinină) antidepresive ciclice (vezi mai sus).	tahicardia ventriculară de reintrare (monomorfică). Antiartimicele din clasă Ia, Ic, și III blochează și canalele de potasiu în timpul fazelor 2 și 3 (repolarizare) ale potențialului de acțiune, prelungind intervalul JT și promovând depolarizarea timpurie și tahicardia ventriculară polimorfică/torsada vârfurilor. Efecte similare asupra canalelor membranare neuronale provoacă disfuncții ale SNC. Unii agenți blochează și receptorii α-adrenergici și colinergici sau au efecte opioide (vezi mai sus și în HPIM-18, Cap. 393).	antipsihotice, și antidepresive ciclice (vezi mai sus). Efecte opioide cu meperidină și propoxifen (vezi HPIM-18, Cap. 393). Cinconism (pierderea auzului, tinitus, greață, vărsături, vertij, ataxie, cefalee, diaforeză) și orbire cu antimalarice chinolonice.	pentru efectele anticolinergice (vezi mai sus). Naloxonă pentru efectele opioide (vezi HPIM-18, Cap. 393). Eliminarea extracorporeală pentru unii agenți (vezi textul).

Abrevieri: AGMA, acidoza metabolică cu gap anionic; ARDS, sindromul de detresă respiratorie a adultului; ATPază, adenozintrifosfatază; 5-HT, 5-hidroxitriptamină (serotonină); GABA, acid gama-aminobutiric; G6PD, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza; MAO, monoaminoxidaza; SIADH, sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic; SNC, sistem nervos central; VX, agent chimic nervos extrem de toxic și persistent (nu are nume chimic).

TABELUL 32-4 METALE GRELE

Surse principale	Metabolism	Toxicitate	Diagnostic	Tratament
Arsenic				
Industriile metalurgice și microelectronice; conservanți pentru lemn, pesticide, erbicide, fungicide, contaminarea fântânilor de adâncime, remedii tradiționale și cărbune, incinerarea acestor produse	Arsenicul organic (arsenobetaină, arsenocolină) este asimilat în pește și fructele de mare, dar nu este toxic; arsenicul anorganic este ușor absorbabil (plămâni și GI); sechestrat în ficat, splină, rinichi, plămâni și tract GI; reziduurile persistă în piele, păr și unghii; biometilarea are ca rezultat detoxificarea, dar acest proces se saturează.	Intoxicația acută cu arsenic are ca rezultat necroza mucoasei intestinale cu gastroenterită hemoragică, pierderea de lichide, hipotensiune, cardiomiopatie întârziată, necroză tubulară acută și hemoliză. Expunerea cronică la arsenic provoacă diabet zaharat, vasospasm, insuficiență vasculară periferică și cangrenă, neuropatie periferică și cancer cutanat, pulmonar, hepatic (angiosarcom), al vezicii urinare și al rinichilor. Doza letală: 120-200 mg (adulți); 2 mg/kg (copii).	Greață, vărsături, diaree, durere abdominală, delir, comă, convulsii, miros de usturoi al respirației; hipercheratoză, hiperpigmentare, dermatită exfoliantă și linii Mees (linii albe transverse pe unghii); polinevrită senzorială și motorie; slăbiciune distală. Semne radioopace la radiografiile abdominale; lărgirea QRS, prelungirea QT, depresia ST, aplatizarea undei T pe ECG; arsenic urinar pe 24 de ore > 67 μmol/zi sau 50 μg/zi (fără fructe marine timp de 24 de ore); dacă este vorba de o expunere recentă, arsenicul seric > 0,9 μmol/L (7 μg/dL). Valori ridicate de arsenic în păr și unghii.	Dacă ingestia este acută, lavaj gastric, cărbune activ cu un laxativ. Tratament de support în secția de terapie intensivă. Dimercaprol 3-5 mg/kg corp i.m. la la 4 ore x 2 zile; la 6 ore x o zi, apoi la 12 ore x 10 zile; ca alternativă se poate folosi succimer p.o.

Cadmiu				
Industria metalurgică, a pigmenților, sudură, baterii, materiale plastice; tutun, incinerarea acestor produse; consumul de alimente care concentrează cadmiul (cereale)	Absorbit prin ingestie sau inhalare; se leagă de metalotioneină, filtrat la nivel glomerular, dar reabsobit în tubul proximal (astfel, ineficient excretat). Timpul de înjumătățire biologică 10-30 de ani. Leagă grupurile de sulfhidril celular, intră în competiție cu zincul, calciul pentru locurile de legare. Se concentrează în ficat și rinichi.	Inhalarea acută de cadmiu provoacă pneumonie după 4-24 de ore; ingestia acută cauzează gastroenterită. Expunerea cronică provoacă anosmie, colorarea în galben a dinților, emfizem, ușoară creștere a valorilor funcției hepatice, anemie hipocromică microcitară ce nu răspunde la terapia cu fier, proteinuria, creșterea nivelului urinar al microglobulinei β_2, calciurie, ce duc la insuficiență renală cronică, osteomalacie și fracturi.	În caz de inhalare: durere pleuritică, dispnee, cianoză, febră, tahicardie, greață, edem pulmonar necardiogenic. In caz de ingestie: greață, vărsături, crampe, diaree. Durere osoasă, fracturi cu osetomalacie. Dacă expunerea este recentă cadmiul seric > 500 µmol/L (5 µg/dL). Cadmiul urinar > 100 µmol/L (10 µg/g creatinină) și/sau microglobulină β_2 urinară >750 µg/g creatinină (dar microglobulina β_2 urinară crește și în alte afecțiuni renale cum ar fi pielonefrită).	Nu există un tratament efectiv pentru intoxicația cu cadmiu (chelarea nu este folositoare; dimercaprolul poate exacerba nefrotoxicitatea). Se evită expunerile ulterioare, terapie de susținere, vitamina D pentru osteomalacie.
Plumb				
Producerea de baterii auto, cristale cu plumb, ceramice, greutăți pentru pescuit etc.; demolări sau curățarea caselor și a podurilor vopsite cu vopsea cu plumb; producerea de sticlă pictată, suduri;	Absorbit prin ingestie sau inhalare; plumbul organic (de exemplu, plumb tetraetil) se absoarbe prin piele. În sânge 95-99% este reținut în hematii – astfel trebuie măsurat plumbul în sângele integral (nu în ser). Distrbuiție extinsă în țesuturile moi, cu un timp de înjumătățire de	Expunerea acută cu valori în sânge de > 60-80 µg/dL poate afecta neurotransmiterea și moartea celulelor neuronale (cu efecte asupra sistemului nervos central și periferic); poate afecta hematopoieza și disfuncția tubulară renală. La valori mai mari de expunere (de exemplu, BPb > 80-120 µg/dL)	Dureri abdominale, iritabilitate, letargie, anorexie, anemie, sidromul Fanconi, piurie, azotemia la copii cu valori în sânge de peste 80 µg/dL; este posibil să se observe pe radiogrfiile oaselor lungi „linii de plumb" în zona epifizei. Convulsii, comă la BPb > 120 µg/dL. Întârzieri sesizabile de neurodezvoltare la BPb > 40-80 µg/dL;	Identificarea și corectarea surselor de expunere este esențialăă. În unele state din SUA este obligatoriu screeningul și raportarea cazurilor de copii cu BPb >10 µg/dL și a muncitorilor cu > 40 µg/dL. La un individ expus intens, cu simptome, este recomandată efectuarea chelării cu DMSA oral (succimer);

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 32-4 METALE GRELE (CONTINUARE)

Surse principale	Metabolism	Toxicitate	Diagnostic	Tratament
Plumb				
expunere legaăt de mediul înconjurător (vopsele, praful din casă, racorduri plumbuite, ceramică smălțuită inadecvat), industria de armament, remedii naturale contaminate, expunere la gazele de eșapament produse de benzina cu plumb.	aproximativ 30 de zile; 15% din doză este sechestrată în oase cu un timp de înjumătățire de > 20 de ani. Excretat în principal prin urină, dar apare și în alte lichide, inclusiv laptele de sân. Interferează cu fosforilarea oxidativă mitocondrială, ATPaza, mesagerii dependenți de calciu; crește oxidarea și apoptoza celulară.	encefalopatie acută, cu convulsii, comă și moarte. Expunerea subclinical la copii (BPb 25-60 μg/dL) este asociată cu anemie; retard mintal și deficite în limbaj, funcție motorie, echilibru, auz, comportament și performanțele școlare. Afectarea IQ-ului se poate produce chiar și la valori minime de expunere, neexistând un prag de măsurare deasupra limitei de detecție de 1 μg/dL. La adulți expunerile subclinice cronice (BPb > 40 μg/dL) sunt asociate cu risc crescut de anemie, neuropatie periferică demielinizantă (în principal motorie), afectarea	s-ar putea să se observe simptome asociate cu valori mai mari ale BPb. În SUA, testarea tuturor copiilor atunci când încep să meargă de-a bușilea (aproximativ la 6 luni) este recomandată de către CDC; identificarea surselor și intervenția sunt întreprinse dacă BPb >10 μg/dL. La adulți, expunerea acută provoacă simptome similare ca la copii, cât și dureri de cap, artralgii, mialgii, depresie, tulburări de memorie pe termen scurt, pierderea libidoului. Examinarea fizică s-ar putea să identifice o linie de plumb la linia demarcantă dintre gingii și dinți, paloare, disfuncții cofnitive (de exemplu, declin al rezultatelor examenului statusului	dacă intoxicația este acută, s-ar putea să fie nevoie de spitalizare și chelare i.v. sau i.m. cu edetat de calciu disodic (CaEDTA), cu adăugarea dimercaprolului pentru a preveni agravarea encefalopatiei. Este incert dacă la copiii cu expunere asimptomatică (de exemplu, 20-40 μg/dL) apar beneficii în urma chelării. Corectarea deficiențelor alimentare de fier, calciu, magneziu și zinc va reduce absorbția de plumb și va îmbunătăți evoluția. Vitamina C este un agent de chelare slab, dar natural. S-a demonstrat că suplimentele de calciu

		timpului de reacție, hipertensiune, întârzieri de conducere la ECG, nefrită interstițială și insuficiență renală cronică, reducerea numărului de spermatozoizi, avoturi spontane.	mini-mental); testele de laborator pot identifica o anemie normocromă, normocitară, granulații bazofilice, valori ridicate ale protoporfirinei sangvine (eritrocite libere sau zinc) și întârzieri motorii ale conducerii nervoase. În SUA, OSHA reglementează testarea regulată a muncitorilor expuși la plumb cu scoaterea acestora din mediul respective dacă valorile depășesc 40 μg/dL. Noi îndrumări au fost propuse privind monitorizarea cumulativă a parametrilor expunerilor.	(1 200 mg seara la culcare) reduc valorile plumbemiei la gravid.
Mercur				
Expunerile la mercur metalic, mercuros și mercuric (Hg, Hg^{+}, Hg^{2+}) apar în unele industrii chimice, metalurgice și electrice, și de automobile; există de asemenea în termometre, amalgam dentar, baterii.	Mercurul elementar (Hg este greu absorbit; cu toate acestea, el se volatilizează în vapori extrem de absorbabili. Mercururl anorganic este absorbit prin intestine și piele. Mercurul organic este bine absorbit prin inhalare și ingestie. Mercurul elementar și	Inhalarea acută de vapori de Hg cauzează pneumonie și edem pulmonar necardiogen, producând decesul, simptome SNC și polineuropatie. Expunerea cronică produce toxicitate SNC (eretism mercuric, vezi Diagnostic); expunerea mai redusă produce	Expunerea cronică la vapori de mercur metalic produce tremor intențional characteristic și eretism mercurial, excitabilitate, pierderi de memorie, insomnie, timiditate și delir („nebunia pălărierului" – pălărierii obișnuiau sș folosească mercur în producerea de pălării). La testele	Ingestia de săruri mercurice se tratează cu inducerea vărsăturilor sau lavaj gastric și rășini de politiol (pentru a lega mercurul la nivelul intestinului). Chelarea cu dimercaprol (până la 24 mg/kg corp pe zi în doze egale), DMSA (succimer) sau penicilamină, cu tratamente de 5 zile separate de

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 32-4 METALE GRELE (CONTINUARE)

Surse principale	Metabolism	Toxicitate	Diagnostic	Tratament
Mercur				
Mercurul este dispersat de incinerarea deșeurilor. Bacteriile din mediu convertesc mercurul anorganic în organic, care apoi se concentrează în lanțul trofic acvatic pentru a contamina tonul, peștele sabie și alți pești	organic trec prin bariera mezencefalică și placentă. Mercurul este excretat în urină și fecale, și are un timp de înjumătățire în sânge de aproximativ 60 de zile; cu toate acestea, depozitele vor rămâne în rinichi și creier mulți ani. Expunerea la mercur stimulează rinichii să producă metalotioneină, care oferă unele beneficii de detoxificare. Mercurul leagă grupurile sulfhidril și interferează cu o varietate mare de procese enzimatice critice.	probleme ale funcției renale, ale vitezei motorii, ale memoriei și ale coordonării. Ingestia acută de mercur anorganic provoacă gastroenterită, sindrom nefritic sau insuficiență renală acută, hipertensiune, tahicardie și colaps cardiovascular cu moartea apărând la o doză de 10-42 mg/kg corp. Ingestia de mercur organic provoacă gastroenterită, aritmii și leziuni în ganglionii bazali, substanța cenușie și cerebel la doze > 1,7 mg/kg corp. Expuneri mari în timpul sarcinii afectează migrația neuronală fetală, ce are ca rezultat retardul mintal sever.	neurocomportamentale: reducerea vitezei motorii, a scanării vizuale, a memoriei vizuale și motorii, a coordonării motovizuale. Copii expuși la mercur sub orice formă pot dezvolta acrodinie („boala copilului roz"): înroșirea feței, prurit, inflamație, tahicardie, hipertensiune, hipersalivație sau transpirație, iritabilitate, slăbire, rash morbiliform, descuamare la nivelul palmelor și tălpilor. Toxicitatea datorată expunerilor la mercur elemental sau anorganic începe atunci când cantitatea din sânge >180 nmol/L(3,6 µg/dL) și nivel în urină > 0,7 µmoli/L (15 µg/dL)	câteva zile de repaus. Dacă apare insuficiența renală, se efectuează dializă peritoneală, hemodializă, sau hemodializă extracorporeală complex regională și succimer. Intoxicația cronică cu mercur anorganic este cel mai bine tratată cu N-acetil penicilamină.

	Expunerea minoră în timplsarcinii (din consumul de pește) esteasociată cu un declin al performanței neurocomportamentale a copilului.	Expuneri care au avut loc cu ani înainte pot avea ca rezultat o creștere de $>$ 20 μg/dL în urina recoltată pe 24 de ore după o doză de 2 g de succimer.
	Dimetilmercurul, un compus care se găsește în laboratoarele de cercetare este „supertoxic" – expunerea la câteva picături prin piele sau vapori inhalați poate provoca degenerare cerebelară severă și moarte.	Expunerea la mercur organic este cel mai bine măsurată prin teste de sânge (dacă este recentă) sau păr (dacă este cronică); toxicitatea SNC la copii s-ar putea să apară din expuneri fetale asociate cu valori în firul de păr matern $>$30 nmol/g (6 μg/g).

Abrevieri: ATPază, adenozin trifosfatază; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DMSA, acid dimercaptosuccinic; ECG, electrocardiogramă; GI, gastrointestinal; IQ, coefficient de inteligență; OSHA, Occupational Safety and Health Administration; SNC, system nervos central.

Irigarea întregului intestin poate fi utilă în cazul ingerării de corpuri străine, pachete de droguri, medicamente cu activitate retard și metale grele. Soluția de electroliți/polietilen glicol (de exemplu, Golytely, Colyte) este administrată oral sau prin tub gastric cu o viteză de 2 L/oră. Sărurile catarctice (citrat de magneziu) și glucidele (sorbitol, manitol) promovează evacuarea rectului, dar nu au prezentat beneficii în decontaminare. Diluarea acizilor corozivi și a substanțelor alcaline se realizează prin ingerarea a 5 mL apă/kg corp. Endoscopia sau intereventia chirurgială ar putea fi necesareă în cazurile de ingestie a unor corpuri străine de dimensiuni mari, coagulări ale materialelor ingerate (metale grele, litiu, salicilați sau tablete cu eliberare prelungită) și atunci când pachetele de droguri ingerate se scurg sau se rup.

Pielea și ochii sunt decontaminate prin spălarea cu cantități generoase de apă sau soluție salină.

CREȘTEREA ELIMINĂRII În cazul ingestiei de medicamente cu circulație enterală (de exemplu, carbamazepina, dapsona, diazepamul, digoxinul, glutetimida, meprobamatul, metotrexatul, fenorbarbitalul, fenitoina, salicilații, teofilina și acidul valproic) este utilă administrarea de doze repetate de cărbune activat (1 g/kg corp la 2-4 ore).

Alcalinizarea forțată a urinei sporește eliminarea erbicidelor cu acid clorofenoxiacetic, clorpropamida, diflunisal, fluoruri, metotrexat, fenobarbital, sulfonamide, salicilați prin ionizarea și inhibarea reabsorbției tubulare. Bicarbonatul de sodiu, 1-2 fiole pe litrul de NaCl 0,45%, este administrat la o rată suficientă pentru menținerea pH-ului urinar≥ 7,5 și a debitului urinar la 3-6 mL/kg corp/oră. În prezent, nu se mai recomandă diureza acidă.

Hemodializa este recomandată în intoxicațiile severe cauzate de barbiturice, brom, clorhidrat, etanol, etilen glicol, izopropil alcool, litiu, metale grele, metanol, procainamidă și salicilați. Dializa peritoneală este mai puțin eficientă. Hemoperfuzia este indicată în intoxicația cu cloramfenicol, disopiramidă și sedative hipnotice, dar nu mai este disponibilă pe scară largă. Prin exsangvinotransfuzie se elimină toxicele care afectează hematiile (arsină, clorat de sodiu ce provoacă hemoliză, methemoglobinemie, sulfglobinemie).

Caracteristicile sindroamelor toxice specifice și abordările de tratament sunt prezentate în Tabelul 32-3. Caracteristicile toxicității metalelor grele și abordările de tratament sunt rezumate în Tabelul 32-4. Cititorii sunt încurajați să contacteze centrele locale de control al intoxicațiilor pentru informații adiționale.

Pentru mai multe informații, vezi Hu H.: Heavy Metal Poisoning, cap. e49 și Mycyk M. B.: Poisoning and Drug Overdosage, cap. e50, în HPIM-18.

CAPITOLUL 33
Bioterorismul

BIOTERORISMUL MICROBIAN

Bioterorismul microbian se referă la folosirea agenților patogeni microbieni ca arme de teroare care au ca ținte populații civile. Un prim scop al bioterorismului nu este neaparat producerea de victime în masă, ci distrugerea moralului unei societăți prin crearea constantă de frică și incertitudine. Evenimentele de la 11 septembrie 2001, urmate de atacurile cu antrax prin serviciile poștale americane, ilustrează vulnerabilitatea publicului la atacurile teroriste, inclusiv acelea care folosesc microbi. Cheia în combaterea atacurilor bioteroriste este un sistem de supraveghere și de educare a sănătății publice extrem de funcțional care să identifice și să gestioneze rapid atacul.

Agenții microbieni de bioterorism pot fi utilizați în forma lor naturală sau pot fi în mod deliberat modificați pentru a maximiza efectul dăunător. Modificările de creștere a caracterului vătămător al unui agent microbian includ modificări genetice ale microbilor pentru a le spori rezistența la medicamente antimicrobiene, crearea de aerosoli cu particule fine, tratament chimic pentru stabilizarea și prelungirea virulenței, și alterarea ariei gazdelor ce pot fi infectate prin modificarea receptorilor proteici de suprafață. Unele dintre aceste procese intră în categoria de *acțiuni de armare*, un termen care descrie procesarea microbilor sau a toxinelor într-o manieră menită să le sporească efectele dăunătoare odată cu eliberarea lor. Caracteristicile cheie ale unei arme biologice eficientă sunt prezentate în Tabelul 33-1. Centers for Disease Control and Prevention din SUA (CDC) a clasificat agenții microbieni care ar putea fi folosiți în atacuri de bioterorism în trei categorii: A, B și C (Tabelul 33-2). Agenții din categorie

TABELUL 33-1 CARACTERISTICI CHEIE ALE AGENȚILOR BIOLOGICI FOLOSIȚI CA ARME BIOLOGICE

1. Morbiditate și mortalitate ridicate.
2. Potențialul de transmitere de la persoană la persoană.
3. Doză infectantă redusă și extrem de infecțioasă prin aerosoli.
4. Absența capacității de diagnosticare rapidă.
5. Absența unui vaccin eficient universal disponibil.
6. Potențialul de a provoca anxietate.
7. Disponibilitatea patogenului și fezabilitatea producției.
8. Stabilitatea în mediul înconjurător.
9. Bază de date de cercetări și dezvoltare precedente.
10. Potențialul de a fi transformat în armă biologică.

Sursă: după L. Borio și colab.: JAMA 287:2391, 2002; folosit cu permisiunea autorului.

TABELUL 33-2 CLASIFICAREA CDC A AGENȚILOR PATOGENI

Categoria A
Antrax (*Bacillus anthracis*)
Botulism (toxina *Clostridium botulinum*)
Ciuma (*Yersinia pestis*)
Variola (Variola major)
Tularemia (*Francisella tularensis*)
Febre hemoragice virale
Arenavirusuri: Lassa, New World (Machupo, Junin, Guanarito și Sabia)
Bunyviridae: Crimean-Congo, Rift Valley
Filoviridae: Ebola, Marburg
Categoria B
Bruceloza (*Brucella* spp.)
Toxina epsilon a *Clostridium perfringens*
Pericole alimentare (de exemplu, Salmonella spp., *Escherichia coli* 0157:h7, *Shigella*)
Morva (*Burkholderia mallei*)
Melioidoza (*B. pseudomallei*)
Psitacoza (*Chlamydia psittaci*)
Febra Q (*Coxiella burnetii*)
Ricina toxică din *Ricinus communis*
Enterotoxina B stafilococcică
Febra tifoidă (*Rickettsia prowazekii*)
Encefalita virală [alfavirusuri (de exemplu, encefalia ecvină venezueleană, estică și vestică)]
Pericole de siguranță transmisibile prin apă (de exemplu, *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*)
Categoria C
Boli infecțioase emergente care reprezintă pericol cum sunt Nipah, hantavirusul, coronavirusul SARS și gripa pandemică.

Abrevieri: SARS, sindrom respirator acut sever.
Sursă: Centers for Disease Control and Prevention și National Institute of Allergy and Infectious Diseases (SUA).

A sunt patogenii cu cea mai mare prioritate. Ei reprezintă riscul cel mai mare pentru securitatea națională pentru că (1) pot fi ușor diseminați sau transmiși de la o persoană la alta, (2) sunt asociați cu rate ridicate de mortalitate, (3) au un potențial de a cauza panică publică și perturbări sociale semnificative, și (4) necesită acțiune specială și pregătire din partea sistemului public de sănătate.

AGENȚII DIN CATEGORIA A

Antrax (*Bacillus Anthracis*)

Antraxul ca armă biologică. Antraxul este o armă biologică prototip. Deși este doar rareori răspândit prin contact de la persoană la persoană, are multe alte caracteristici ale unei arme biologice ideale, așa cum sunt prezentate în tabelul 33-1. Impactul potențial al folosirii antraxului ca armă biologică este ilustrat de eliberarea aparent accidentală a sporilor de antrax în anul 1979 din cadrul unei instalații care producea arme biologice în Sverdlosk, Rusia. Ca rezultat al acestei eliberări atmosferice a sporilor de antrax, cel puțin 77 de cazuri de antrax (dintre care 66 au fost fatale) au apărut în populația dintr-o zonă aflată la 4 km în direcția vântului. Decese printre animalele de fermă au fost înregistrate chiar și la 50 km de locul eliberării. Intervalul dintre expunerea probabilă și declanșarea simptomelor a variat de la 2 la 43 de zile, cu majoritatea cazurilor apărând în primele 2 saptămâni. În septembrie 2001 publicul american a fost expus la spori de antrax transmiși prin intermediul serviciului poștal american. Au fost 22 de cazuri confirmate: 11 cazuri de inhalare de spori (dintre care 5 mortale) și 11 de infectare cutanată (fără decese). Cazurile au apărut la indivizii care au deschis plicurile contaminate, cât și la lucrătorii poștali implicați în procesul de distribuție a scrisorilor.

Caracteristici microbiologice și clinice (Vezi și Cap. 138 și 221, HPIM-18)

- Antraxul este provocat de infecția cu *B. anthracis*, un bacil Gram-pozitiv, imobil, care formează spori, ce poate fi întâlnit în sol și provoacă în principal boli la bovine, capre și oi.
- Sporii pot rămâne viabili timp de zeci de ani în mediu și pot fi dificil de distrus prin procedurile tradiționale de decontaminare. Aceste proprietăți fac din antrax o armă biologică ideală.
- Infecțiile la oameni instalate în mod natural apar ca urmare a expunerii la animale sau produse animale infectate.

Au fost descrise trei forme majore de antrax:

1. *Antraxul gastrointestinal* este rar și improbabil să rezulte ca urmare a unui atac bioterrorist.
2. *Antraxul cutanat* apare ca urmare a introducerii sporilor printr-o leziune a pielii. Leziunile încep ca papule urmate de dezvoltarea unei escare negre. Înainte de disponibilitatea antibioticelor, aproximativ 20% dintre cazurile de antrax cutanat erau fatale.
3. *Antraxul inhalator* este forma cea mai probabilă să apară în urma unui act terorist. Acesta apare ca urmare a inhalării de spori care se depun în spațiile alveolare. Sporii sunt fagocitați de macrofagele alveolare și sunt transportați în ganglionii limfatici regionali unde germinează. După germinare, bacteriile se dezvoltă rapid și produc toxine. Diseminarea hematologică ulterioară duce la colaps cardiovascular și moarte. Cele mai timpurii simptome sunt asemănătoare unui prodrom viral cu febră, stare de rău și simptome abdominale/toracice care progresează rapid la șoc septic. Lărgirea mediastinumului și revărsatele pleurale sunt semne tipice pe o radiografie toracică. În trecut considerat 100% fatal, experiența cumulată în epidemiile de la Sverdlosk și în atacurile din SUA arată o rată de supraviețuire > 50% dacă se instituie prompt o terapie cu antibioticele potrivite. Conștientizarea posibilității diagnosticării antraxului este esențială pentru inițierea promptă a terapiei.

TRATAMENT **Antrax (Vezi Tabelul 33-3)**

Antraxul poate fi tratat cu succes dacă boala este recunoscută cu promptitudine şi terapia potrivită cu antibiotice este iniţiată.

- Penicilina, ciprofloxacina şi doxiciclina sunt în momentul de faţă aprobate pentru tratamentul antraxului.
- Clindamicina şi rifampicina au o activitate *in vitro* împotriva microorganismului şi ar putea fi folosite în schema de tratament.
- Pacienţii cu antrx inhalator nu sunt contagioşi şi nu necesită proceduri speciale de izolare.

Vaccinarea şi profilaxia

- În momentul de faţă există un singur vaccin aprobat pentru folosire, produs dintr-o cultură supernatantă de celule libere dintr-o tulpină atenuată de *B. anthracis* (tulpina Stern).
- Recomandările în momentul de faţă pentru profilaxia postexpunere sunt 60 de zile de antibiotice (vezi Tabelul 33-1); studii recente realizate pe animale sugerează că vaccinarea postexpunere ar putea avea unele beneficii adiţionale.

Ciuma (*Yersinia Pestis*) (Vezi şi Cap. 100)

Ciuma (pesta) ca armă biologică. Deşi ciumei îi lipseşte stabilitatea în mediu a antraxului, natura extrem de contagioasă a infecţiei şi rata ridicată a mortalităţii fac din ciumă un important agent de bioterorism. Ca armă biologică, ciuma ar fi cel mai bine furnizată prin aerosoli care ar duce primar la ciumă pulmonară. În cazul unui astfel de atac, transmiterea prin contact direct de la persoană la persoană a ciumei prin aerosoli respiratori ar putea duce la un număr ridicat de cazuri secundare.

Microbiologie şi caracteristici clinice, vezi Cap. 100.

TRATAMENT **Ciuma Vezi Tabelul 33-3 şi Cap. 100.**

Variola (Variola major şi V. minor) (vezi şi Caps. 183 şi 221, HPIM-18)

Variola ca armă biologic Variola ca i boală a fost eradicată la nivel global înainte de anul 1980 printr-un program de vaccinare globală. Cu toate acestea, cu încetarea imunizărilor antivariolă în SUA în anul 1972 (şi în întreaga lume în 1980), aproape jumătate din populaţia americană este susceptibilă în ziua de azi la variolă. Având în vedere natura infecţioasă şi rata mortalităţii de 10-30% la indivizii neimunizaţi, eliberarea intenţionată a virusului ar putea avea efecte devastatoare asupra populaţiei. În absenţa măsurilor eficiente de carantină, o infectare iniţială de 50-100 de persoane în prima generaţie de cazuri se poate multiplica cu un factor de 10 sau 20 la fiecare generaţie succesivă. Aceste lucruri fac din variolă o armă biologică formidabilă.

Microbiologie şi caracteristici clinice Variola este cauzată de unul dintre două virusuri strâns înrudite ADN cu dublu catenare, V. major sau V. minor. Ambele virusuri sunt membre ale genului Orthopoxvirus din familia Poxviridae. Infecţia cu V. minor este în general mai puţin severă, cu rată redusă de mortalitate; astfel V. major este singurul considerat ca o potenţială armă biologică.

TABELUL 33-3 SINDROAME CLINICE, PROFILAXIE ȘI STRATEGII DE TRATAMENT PENTRU BOLILE PROVOCATE DE AGENȚII DIN CATEGORIA A

Agent	Sindrom clinic	Perioadă de incubație	Diagnostic	Tratament	Profilaxie
Bacillus anthracis (antrax)	Leziune cutanată	1-12 zile	Culturi, colorație Gram, PCR, colorație Wright a frotiului periferic	Postexpunere	Vaccin antiantrax adsorbit
	Papule până la escare			Ciprofloxacină,500 mg, p.o. x 2/zi x 60 de zile *sau*	Vaccinuri cu antigen protector recombinant se află în stadiul de studiu
	Boala inhalatorie	1-60 de zile		Doxiciclină 100 mg p.o. x 2/zi x 60 de zile *sau*	
	Febră, stare general alterată, disconfort abdominal și toracic			Amoxicilină, 500 mg p.o. la 8 ore, foarte probabil să fie eficientă dacă tulpina este sensibilă la peniciline	
	Revărsat pleural, mediastin lărgit pe radiografia toracică			*Boli active*:	
				Ciprofloxacină 400 mg i.v. la 12 ore *sau* Doxiciclină 100 mg i.v. la 12 ore *plus*	
				Clindamicină 900 mg i.v. la 8 ore și/sau rifampicină, 300 mg la 12 ore; treceți la administrare p.o. când pacientul este stabilizat x 60 zile în total	
				Strategiile cu antitoxine:	
				Neutralizarea anticorpilor monoclonali și policlornali se află în studiu	

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 33-3 SINDROAME CLINICE, PROFILAXIE ȘI STRATEGII DE TRATAMENT PENTRU BOLILE PROVOCATE DE AGENȚII DIN CATEGORIA A (CONTINUARE)

Agent	Sindrom clinic	Perioadă de incubație	Diagnostic	Tratament	Profilaxie
Yersinia pestis (Ciumă pulmonară)	Febră, tuse, dispnee, hemoptizie	1-6 zile	Culturi, colorație Gram, anticorpi la fluorescența directă, PCR	Gentamicină, 2,0 mg/kg corp i.v. doză de încărcare, apoi 1,7 mg/kg corp la 8 ore i.v. *sau*	Doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi (ciprofloxacina poate fi de asemenea activă)
	Infiltrație și condensare la radiografia toracică			Streptomicină 1 g la 12 ore i.m. sau i.v. Alternativele includ doxiciclină 100 mg x 2/zi p.o. sau i.v.; cloramfenicol 500 mg p.o. sau i.v.	Vaccin cu inactivare prin formalină (aprobat de FDA; nu este disponibil)
Variola major (variolă)	Febră, cefalee, stare generală alterată, dureri de spate, vărsaturi Leziuni cutanate macopapulare, apoi veziculare și în final pustuloase	7-17 zile	Cultură, PR, microscopie electronică	Măsuri de susținere; se poate lua în considerare administrarea de cidofovir; imunoglobulină anti-vaccinia	Vaccinare anti- vaccinia
Francisella tularensis (tularemia)	Frebră, frisoane, stare de rău, mialgie, disconfort toracic, dispnee, cefalee, rash cutanat, faringită, conjunctivită	1-14 zile	Colorație Gram, culturi, imunohistochimie, PCR	Streptomicină, 1 g i.m. x 2/zi *sau*	Doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi x 14 zile *sau*
	Adenopatie hilară la examinarea radiologică a toracelui			Gentamicină, 5 mg/kg corp zilnic div la 8 ore i.v. pentru 14 zile *sau* Doxiciclină 100 mg i.v. sau	Ciprofloxacină, 500 mg p.o. x 2/zi x 14 zile

				Cloramfenicol, 15 mg/kg corp până la 1 g i.v. x 4/zi *sau* Ciprofloxacină, 400 mg i.v. x 2/zi	
Febre virale hemoragice	Febră, mialgie, rash, encefalită, prostrație	2-21 de zile	RT-PCR, testare serologică pentru antigen sau anticorp,	Măsuri de susținere	Nu se cunoaște nicio metodă de chimioprofilaxie
			Izolare virală de către CDC sau U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID)	Ribavirină 30 mg/kg corp până la 2 g x 1, urmată de 16 mg/kg corp i.v. până la 1 g la 6 ore pentru 4 zile, urmat de 8 mg/kg corp i.v. până la 0,5 g la 8 ore x 6 zile	Se ia în considerare tratamentul cu ribavirin în situații de risc ridicat
Toxina botulinică (*Clostridium botulinum*)	Gură uscată, vedere încețoșată, ptoză, slăbiciune, dizartrie, disfagie, amețeli, insuficiență respiratorie, paralizie progresivă, pupile dilatate	12-72 de ore	Dozare biologică pe șoarece, dozare imunologică a toxinei	Măsuri de susținere care includ ventilație, antitoxina ecvină HBAT	Administrarea de antitoxină

Abrevieri: CDC, Centers for Diseases Control and Prevention, SUA; FDA, Food and Drug Administration, SUA; HBAT, antitoxina botulinică heptavalentă, PCR, reacția de polimerizare în lanț; RT-PCR, revers transcriptaza PCR.

Infecția cu V. major apare în general după contactul cu o persoană infectată din momentul în care iritația maculopapulară apare prin crustele leziunilor pustulare. Infecția se produce prin inhalarea picăturilor de salivă care conțin virusul. Hainele sau așternuturile contaminate pot, de asemenea, răspândi infecția. La aproximativ 12-14 zile de la expunerea inițială pacientul prezintă febră ridicată, vărsături, cefalee, dureri de spate și o iriație maculopapulară care începe pe față și extremități și apoi se extinde pe trunchi. Leziunile cutanate evoluează în vezicule care ulterior devin pustule cu coajă. Leziunile maculare apar și pe mucoasa orală, iar apoi se transformă în ulcere. Variola este asociată cu o rată a mortalității de 10-30%. Istoric, aproximativ 5-10% dintre cazurile naturale manifestează forme atipice extrem de virulente, clasificate ca *hemoragice* și *maligne*. Acestea sunt dificil de recunoscut din cauza manifestărilor atipice. Ambele forme au debut similar de boală severă cu durată prelungită caracterizată prin febră ridicată, dureri severe de cap, abdominale și de spate. În formele hemoragice, eritemul cutanat apare urmat de peteșii și hemoragii ale pielii și ale mucoaselor. În forma malignă, apar leziuni cutanate confluente, dar acestea nu progresează niciodată în stadiul de pustule. Ambele forme sunt în general fatale, decesul producându-se în 5-6 zile.

TRATAMENT Variola

Tratamentul este unul de susținere. Nu există o terapie antivirală specifică aprobată pentru varicelă; cu toate acestea, anumite medicamente par promițătoare în testele preclinice pe animale. Variola este extrem de infecțioasă la contactul strâns; pacienții care sunt cazuri suspectate ar trebui să fie plasați sub proceduri stricte de izolare.

Vaccinarea și profilaxia Variola este o boală care poate fi prevenită prin vaccinare. Experiențele trecute și prezente indică faptul că vaccinul antivariolic este asociat cu o incidență foarte scăzută de complicații severe (vezi Tabelul 221-4, p. 1775, HPIM-18). Dilema cu care societatea se confruntă în momentul de față în ceea ce privește beneficiile/riscurile vaccinării antivariolă este aceea că, în timp ce riscurile vaccinării sunt cunoscute, riscul ca o persoană să elibereze în mod voit și eficient virusul în public este necunoscut. Având în vedere complicațiile rare, dar potențial severe, asociate cu vaccinarea folosindu-se vaccinul disponibil în momentul de față comparativ cu nivelul de amenințare curent, autoritățile publice de sănătate au decis că vaccinarea populației generale nu este indicată.

Tularemia (*Francisella Tularensis*) (vezi și Cap. 100)

Tularemia ca armă biologic Tularemia a fost studiată ca agent biologic încă de la jumătatea secolului al XX-lea. Se pare că atât SUA, cât și fosta Uniune Sovietică au avut programe active de investigare a acestui microorganism cu privire la potențialul ca armă biologică. S-a sugerat că programul sovietic s-a extins în era biologiei moleculare și că anumite tulpini de *F. tularensis* s-ar putea să fi fost modificate genetic pentru a fi rezistente la antibioticele comune. *F. tularensis* este extrem de infecțios și poate provoca morbiditate și mortalitate semnificative. Aceste aspecte fac viabilă considerarea acestui organism ca o posibilă armă biologică, ce ar putea fi diseminată fie prin aerosoli, fie prin alimente sau apă potabilă.

Microbiologie și Aspecte clinice Vezi Cap. 100.

TRATAMENT Tularemia Vezi Tabelul 33-3 și Cap. 100.

Febre hemoragice virale (vezi și Cap. 113)

Febrele hemoragice virale ca arme biologice Mai multe dintre virusurile febrei hemoragice au fost raportate ca fiind transformate în arme de către Uniunea Sovietică și SUA. Studiile pe primate nonumane indică faptul că infecția poate fi stabilită cu foarte puțin agent contaminator și că se pot produce aerosoli infecțioși.

Microbiologia și aspectele clinice Vezi Cap. 113.

TRATAMENT Febre hemoragice virale Vezi Tabelul 33-3 și Cap. 113.

Toxina botulinică (*Clostridium botulinum*) (Vezi și Cap. 101)

Toxina botulinică ca armă biologică Într-un atac de bioterorism, toxina botulinică ar fi cel mai probabil dispersată sub formă de aerosoli sau folosită pentru a contamina alimentele. Este posibilă și contaminarea surselor de apă potabilă, dar toxina ar fi foarte probabil degradată de clorul folosit în purificarea apei potabile. Toxina poate fi, de asemenea, inactivată prin încălzirea hranei la > 85°C timp de > 5 minute. SUA, fosta Uniune Sovietică și Irakul au recunoscut că au studiat toxina botulinică și aplicabilitatea ei ca armă biologică. Unică între agenții de categorie A prin faptul că nu este un microorganism viu, toxina botulinică este una dintre cele mai potente și letale toxine cunoscute omului. A fost estimat ca 1 g de toxină este suficientă pentru a omorî un milion de oameni dacă este dispersată în mod adecvat.

Microbiologia și aspectele clinice Vezi Cap. 101.

TRATAMENT Toxina botulinică vezi Tabelul 33-3 și Cap. 101.

AGENȚII DIN CATEGORIILE B ȘI C (VEZI TABELUL 33-2)

Agenții din categoria B sunt următorii ca prioritate și includ agenți care sunt ușor de diseminat, produc morbiditate moderată și mortalitate scăzută, și necesită capacități ridicate de diagnostic.

Agenții din categoria C sunt pe locul trei ca prioritate în agenda de bioapărare. Acești agenți includ patogeni emergenți, cum ar fi coronavirusul SARS (sindromul respirator acut sever) sau un virus de gripă pandemică, la care populația generală nu are imunitate. Agenții de categorie C ar putea fi produși pentru diseminare în masă în viitor. Este important de notat că aceste categorii sunt empirice și, în funcție de circumstanțele viitoare, notele de prioritate pentru un anumit agent microbian s-ar putea să se schimbe.

PROFILAXIE ȘI PREGĂTIRE

Așa cum s-a discutat și mai sus, o gamă largă de agenți au potențialul de a fi folosiți împotriva populației civile în cazul unui atac bioterorist. Personalul

medical trebuie să menţină un grad ridicat de suspiciune că o prezentare clinică neobişnuită sau o acumulare de boli rare s-ar putea să nu fie doar o întâmplare, ci primul semn al unui atac bioterorist. Indicatorii timpurii posibili ai unui atac bioterorist pot include:

- Apariţia de boli rare într-o populaţi sănătoasă.
- Apariţia unui număr neobişnuit de mare de cazuri de infecţie rară.
- Apariţia într-o populaţi urbană a unei boli infecţioase care de obicei este localizată doar în mediul rural.

Având în vedere importanţa unui diagnostic rapid şi a unui tratament timpuriu pentru multe dintre aceste boli, este important ca echipa de îngrijire medicală să raporteze orice cazuri suspectate de bioterorism la autorităţile locale şi statale acreditate.

BIOTERORISMUL CHIMIC

Folosirea de agenţi chimici de război (CWA) ca arme teroriste împotriva populaţiei civile reprezintă o ameninţare potenţială care trebuie abordată de oficialii publici şi profesioniştii medicali. Folosirea de gaz paralizant şi gaz muştar de către Irak împotriva armatei iraniene şi a civililor kurzi şi atacurile cu gaz sarin în 1994-1995 în Japonia susţin această ameninţare.

O descriere detaliată a diferitelor tipuri de CWA poate fi găsită în Cap. 222, HPIM-18, şi pe siteul CDC la *www.bt.cdc.gov/agent/agentlistchem.asp*. În această secţiune se vor discuta doar gazul paralizant şi substanţele vezicante, deoarece acestea sunt considerate cele mai probabil a fi folosite în cazul unui atac terorist.

SUBSTANȚELE VEZICANTE (IPERITA, NITROGEN-MUȘTAR, LEWISITĂ)

Iperita reprezintă substanţa prototip pentru acest grup şi a fost prima oară folosită pe câmpurile de luptă din Europa în timpul Primului Război Mondial. Acest agent reprezintă o ameninţare atât ca gaz, cât şi ca lichid asupra suprafeţelor cutanate expuse. Organele cel mai frecvent afectate sunt pielea, ochii şi căile respiratorii; expunerea la cantităţi mari de iperită poate avea ca rezultat toxicitatea măduvei hematogene. Iperita se dizolvă lent în mediile apoase cum ar fi transpiraţia sau lacrimile, dar odată dizolvată, formează compuşi reactivi care reacţionează cu proteinele celulare, membrane şi cel mai important cu ADN-ul. Mare parte dintre leziunile biologice ale acestui agent par a fi rezultatul alcalinizării ADN-ului şi cross-linkării în celulele cu diviziune rapidă din epiteliul corneean, piele, epiteliul mucoasei bronhice, epiteliul intestinal şi măduva hematogenă. Iperita reacţionează cu ţesuturile la câteva minute de la pătrunderea în organism.

Caracteristici clinice

Efectele topice ale gazului muştar (iperită) apar în piele, căile respiratoriii şi ochi. Absorbţia agentului poate produce efecte în măduva hematogenă şi tractul intestinal (leziuni directe asupra tractului intestinal pot apărea dacă iperita este ingerată odată cu hrană sau apă contaminată).

- *Pielea*: eritemul este cea mai minoră şi cea mai timpurie manifestare; ariile implicate ale pielii dezvoltă apoi vezicule care se unesc pentru a forma bule; expunerea la doze mari poate duce la necroza de coagulare în aceste bule.
- *Căile respiratorii*: iniţial şi, cu expuneri minore, singurele manifestări la nivelul căilor respiratorii sunt arsuri ale nărilor, epistaxis, dureri sinusale şi faringiene. În cazul expunerilor la concentraţii mai mari, pot apărea leziuni la

nivelul traheei şi al căilor respiratorii inferioare, producând laringită, tuse şi dispnee. În cazul expunerilor semnificative, poate apărea necroza mucoasei respiratorie ce duce la formarea de pseudomembrane şi blocajul căilor respiratorii. Infecţia secundară poate apărea din cauza invaziei bacteriene în mucoasa respiratorie denudată.

- *Ochii*: ochii reprezintă organele cele mai sensibile la leziunile provocate de gazul muştar. Expunerea la concentraţii reduse poate produce doar eritem şi iritaţii. Expunerea la concentraţii mai ridicate produce leziuni progresiv mai severe sub forma de conjunctivită, fotofobie, durere, blefarospasm şi leziuni corneene.
- Manifestările GI includ greaţă şi vărsături, care pot dura până la 24 de ore.
- Supresia măduvei hematogene, cu vârfuri la 7 şi 14 zile după expunere, poate avea ca rezultat instalarea septicemiei din cauza leucopeniei.

TRATAMENT Iperită

Decontaminarea imediată este esenţială pentru reducerea la minimum a leziunilor. Înlăturaţi imediat hainele şi spălaţi cu grijă pielea cu apă şi săpun. Ochii trebuie clătiţi cu cantităţi abundente de apă sau soluţie salină. Îngrijirea medicală ulterioară este de susţinere. Veziculele cutanate ar trebui să fie lăsate intacte. Bulele mai mari trebuie debridate şi tratate cu preparate topice cu antibiotice. Îngrijirea intensivă similară cu cea acordat în cazuri de arsuri severe este necesară pentru pacienţii cu expunere severă. Pentru cazurile de expunere respiratorie minoră/moderată s-ar putea să fie nevoie de tratament cu oxigen. Intubarea şi ventilarea mecanică sunt necesare în cazurile de spasm laringian şi leziuni severe ale căilor respiratorii inferioare. Pseudomembranele trebuie înlăturate prin aspirare; pentru bronhospasm se pot folosi cu succes bronhodilatatoare. Folosirea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite şi/sau transplantul de celule stem pot fi eficiente în cazurile de supresie severă a măduvei hematopoietice.

AGENŢII CU ACŢIUNE NERVOASĂ

Agenţii organofosforici cu acţiune nervoasă produc cele mai multe decese dintre CWA şi funcţionează prin inhibarea acetilcolinesterazei sinaptice, creând o criză colinergică acută. Agenţii organofosforici „clasici" sunt: tabun, gazul sarin, soman, ciclosarin şi VX.Toţi agenţii sunt lichizi la temperatură şi presiune normală. Cu excepţia VX, toţi aceşti agenţi sunt extrem de volatili, iar vărsarea chiar şu unei cantităţi infime de agent lichid reprezintă un pericol serios de vapori.

Mecanism

Inhibiţia acetilcolinesterazei reprezintă principalul efect periculos pentru viaţă al acestor agenţi. Într-o sinapsă colinergică, enzima acetilcolinesterază funcţinează ca un comutator de oprire pentru a regla transmisia sinaptică colinergică. Inhibarea acestei enzime permite acumularea de acetilcolină eliberată, având ca rezultat suprastimularea organelor ţintă şi ducând la ceeea ce este denumit clinic *criză colinergică*.

Caracteristici clinice

Manifestările clinice ale agenţilor cu acţiune nervoasă sunt identice pentru formele lichide sau solide. Manifestările iniţiale includ mioză, vedere neclară,

cefalee și secreții orofaringiene abundente. Odată ce agentul ajunge în circulația sangvină (de obicei, via vapori inhalați) manifestările de supraîncărcare colinergică includ greață, vărsături, crampe abdominale, greutate în respirație, mioclonii, instabilitate cardiovasculară, pierderea stării de conoștiență, convulsii și apnee centrală. Debutul simptomelor după expunerea la vapori este rapid (câteva secunde până la câteva minute). Expunerea la lichide are ca rezultat o diferență în debutul și ordinea simptomelor. Contactul unui agent cu pielea intactă produce transpirație localizată urmată de fasciculații musculare localizate. Odată ajuns în mușchi, agentul intră în circulație și provoacă simptomele descrise mai sus.

TRATAMENT **Agenți cu acțiune nervoasă**

Din cauză că agenții din această categorie au un timp de înjumătățire foarte scurt, îmbunătățirea stării pacientului ar trebui să fie rapidă dacă expunerea este întreruptă, îngrijirea de susținere potrivită și se administrează antidoturile corespunzătoare. Astfel, tratamentul intoxicației acute cu agenți cu acțiune nervoasă implică decontaminarea, suportul respirator, antidoturi.

1. *Decontaminarea*: procedurile sunt aceleași ca cele descrise mai sus pentru iperită.
2. *Susținerea respiratorie*: moartea în urma expunerii la agenți cu acțiune nervoasă survine de obicei din cauza insuficienței respiratorii. Ventilația va fi complicată de creșterea rezistenței respiratorii și a secrețiilor. Înainte de inițierea respirației mecanice ar trebui administrată atropină.
3. Terapia cu antidot (vezi Tabelul 33-4):
   a. *Atropina*: în general, este agentul anticolinergic de elecție pentru tratarea intoxicației cu agenți toxici cu acțiune nervoasă. Atropina inversează rapid suprasarcina colinergică la sinapsa muscarinică, dar nu are efect asupra sinapselor nicotinice. Din acest motiv, atropina poate trata cu rapiditate efectele respiratorii periculoase ale agenților cu acțiune nervoasă, dar nu va avea efect asupra efectelor neuromusculare. Doza de start este de 2-6 mg i.m. cu rapel la fiecare 5-10 minute până când respirația și secrețiile se ameliorează. La pacienții afectați minor, cu mioză și fără simptome sistemice, picăturile cu atropină sau homoatropină sunt suficiente.
   b. *Terapia cu oxime*: oximele sunt nucleofile care ajută la restaurarea funcției enzimatice prin reactivarea colinesterazei al cărui site activ a fost ocupat și legat de către agentul toxic. Oximele sunt disponibile în SUA sub formă de 2-pralidoxim clorid (2-PAM CI). Tratamentul cu 2-PAM s-ar putea să provoace creșterea tensiunii arteriale.
   c. *Anticonvulsivante*: convulsiile produse de agenții toxici nu răspund la tratamentul anticonvulsivant de rutină cu fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, valproat sau lamotrigină. Singura clasă de medicamente cunoscută a avea eficacitate în tratamentul convulsiilor induse de agenții toxici cu acțiune nervoasă sunt benzodiazepinele. Diazepamul este singurul medicament din această clasă aprobat pentru folosire în SUA pentru tratamentul convulsiilor (deși și alte benzodiazepine au avut succes în modelele animale).

TABELUL 33-4 RECOMANDĂRILE DE ANTIDOT DUPĂ EXPUNEREA LA AGENȚI TOXICI

Antidoturi

Vârsta pacientului	Efectele minore/moderate[a]	Efectele severe[b]	Alte tratamente
Sugari (0-2 ani)	Atropină: 0,05 mg/kg corp i.m. *sau* 0,02 mg/kg corp i.v. *și* 2-PAM clorură: 15 mg/kg corp i.m. *sau* lent i.v.	Atropină: 0,1 mg/kg corp i.m. *sau* 0,02 kg corp i.v.; *și* 2-PAM clorură: 25 mg/kg im sau 15mg/ kg corp i.v. lent	Ventilație mecanică după administrarea antidotului în cazul expunerii severe
Copii (2-10 ani)	Atropină: 1 mg i.m. *sau* 0,02 mg/kg corp i.v. *și* 2-PAM clorură[c]: 15 mg/kg corp i.m. *sau* i.v. lent	Atropină: 2 mg i.m. *sau* 0,02 mg/kg corp i.v. și 2-PAM clorură: 25 mg/kg corp i.m. *sau* 15mg/kg corp i.v. lent	Repetați atropina (2 mg i.m. sau 1 mg i.m. pentru bebeluși) la intervale de 5-10 minute până când secrețiile s-au redus și respirația este confortabilă sau rezistența căilor respiratorii se apropie de normal
Adolescenți (>10 ani)	Atropină: 2 mg i.m. *sau* 0,02 mg/kg corp i.v. *și* 2-PAM clorură[c]: 15 mg/kg corp i.m. *sau* i.v. lent	Atropină: 4 mg i.m. *sau* 0,02 mg/kg corp i.v. și 2-PAM clorură: 25 mg/kg corp i.m. *sau* 15mg/kg corp i.v. lent	
Adulți	Atropină: 2-4 mg i.m. *sau* 0,02 mg/ kg corp i.v. și 2-PAM clorură[c]: 600 mg/kg corp i.m. *sau* 15 mg/kg i.v. lent	Atropină: 6 mg i.m.; *și* 2-PAM clorură: 1 800 mg i.m. *sau* 15 mg/kg corp i.v. lent	Fentolamina pentru hipertensiunea indusă de 2-PAM clorură: (5 mg i.v. pentru adulți; 1 mg i.v. pentru copii). Diazepam pentru convulsii: (0,2-0,5 mg i.v. pentru copiii < 5 ani: 1 mg i.v. pentru copii > 5ani; 5 mg i.v. pentru adulți)
Persoane în vârstă, slăbite	Atropină: 1 mg i.m.; *și* 2-PAM clorură: 10 mg/kg corp i.m. sau 5-10 mg/ kg i.v. lent	Atropină: 2-4 mg i.m. *și* 2-PAM clorură: 25 mg/kg i.m. *sau* 5-10 mg/kg i.v. lent	

[a] Efectele minore/moderate includ transpirație localizată, fasciculații musculare, greață, vărsături, slăbiciune, dispnee.

[b] Dacă doza calculată depășește doza i.m. pentru adulți, se ajustează în consecință.

Sursă: Departamentul de Sănătate al Statului New York.

[c] Efectele severe includ starea de inconștiență, convulsii, apnee, paralizie flască.

Notă: 2-PAM este clorura pralidoxim sau clorura protopam.

BIOTERORISMUL CU RADIAȚII

Dispozitivele nucleare sau cu radiaţii reprezintă o a treia categorie de arme care ar putea fi folosite într-un atac terorist. Există două tipuri majore de atacuri ce ar putea avea loc. Primul este folosirea unui dispozitiv de dispersie a radiaţilor care poate provoca dispersia de material radioactiv fără detonarea unei explozii nucleare. Astfel de dispozitive pot folosi explozive convenţionale pentru a dispersa radionuclizii. Cel de al doilea tip, mai puţin probabil scenariu, ar fi folosirea unei arme nucleare de către terorişti împotriva unei ţinte civile. Pe lângă armare, expunerea dăunătoare umană a avut loc şi din cauza unor accidente. Consecinţele bolii de radiaţie rămân aceleaşi pentru expunerea accidentală ca şi cele intenţionate.

TIPURI DE RADIAȚII

Radiaţia alfa este alcătuită din particule încărcate pozitiv care conţin doi protoni şi doi neutroni. Datorită dimensiunilor mari, particulele alfa au o putere limitată de penetrare. Materialele textile şi pielea pot împiedica de obicei particulele alfa să pătrundă în organism. Dacă particulele alfa sunt internalizate, ele pot provoca leziuni celulare semnficative.

Radiaţiile beta sunt alcătuite din electroni care călătoresc doar distanţe scurte în ţesuturi. Straturile de plastic şi haine pot opri majoritatea particulelor beta. Particulele beta cu energie mai mare pot provoca leziuni ale stratului bazal al pielii similare cu arsurile termice.

Radiaţiile gama şi radiaţiile X sunt forme de radiaţii electromagnetice eliberate din nucleul atomic. Câteodată denumite şi radiaţii penetrante, atât unele, cât şi celelalte pot penetra cu uşurinţă materia şi sunt principalele tipuri de radiaţii care provoacă expunerea completă a corpului (vezi mai jos).

Particulele de neutroni sunt grele şi nu au încărcătură electrică; sunt frecvent emise în timpul unei detonări nucleare. Capacitatea lor de a penetra ţesuturile este variabilă, în funcţie de energia pe care o posedă. Este mai puţin probabil ca ele să fie generate în diferite scenarii de bioterorism cu radiaţii.

Unităţile de măsurare a radiaţiilor sunt rad-ul şi grey-ul. Rad-ul este energia depozitată în materia vie şi este egală cu 100 ergi/g de ţesut. Rad-ul a fost înlocuit în Si cu grey-ul (Gy). 100 rad=1 Gy.

TIPURI DE EXPUNERE

Expunerea completă reprezintă depozitarea de radiaţii în întreg organismul. Particulele alfa şi beta au putere penetrantă limitată şi nu provoacă expunere completă decât dacă sunt internalizate în cantităţi foarte mari. Expunerea completă datorată radiaţiilor gamma şi X, sau particulelor de neutroni cu energie ridicată, poate penetra întregul corp, provocând leziuni în ţesuturi şi organe multiple.

Contaminarea externă apare ca rezultat al contaminării cu particule radioactive a suprafeţei corpului, a hainelor şi a părului. Aceasta este forma dominantă de contaminare probabilă să aibă loc într-un atac terorist care utilizează un dispozitiv de dispersie. Cel mai probabil, substanţele contaminante ar emite radiaţii alfa şi beta. Particulele alfa nu penetrează pielea, astfel că produc leziuni sistemice minime. Substanţele care emit radiaţii beta pot provoca arsuri cutanate semnificative. Substanţele care emit radiaţii gama provoacă, pe lângă leziunile cutanate, şi leziuni interne semnificative.

Contaminarea internă se produce atunci când materialul radioactiv este inhalat, ingerat sau reuşeşte să pătrundă în corp printr-o leziune cutanată. Principala

cale de acces în corp pentru contaminarea internă este tractul respirator, iar plămânul este organul supus celui mai mare risc. Materialul radioactiv care intră în tractul digestiv va fi absorbit conform structurii sale chimice şi solubilităţii. Penetrarea prin piele apare de obicei atunci când plăgi sau arsuri au afectat integritatea acesteia. Materialele radioactive absorbite vor călători prin întregul organism. Ficatul, rinichii, ţesutul adipos şi osos tind să lege şi să reţină materialele radioactive mai mult decât alte tipuri de ţesuturi.

Expunerea localizată are loc ca urmare a contactului dintre materiale extrem de radioactive şi o parte a corpului, având ca rezultat leziuni discrete ale pielii şi ale structurilor mai profunde.

BOALA DE IRADIERE ACUTĂ

Interacţiunile radiaţilor cu atomii pot duce la ionizare şi eliberarea de radicali liberi care lezează ţesuturilie prin afectarea legăturilor chimice şi a structurilor moleculare, inclusiv a ADN-ului. Radiaţiile pot duce la moarte celulară; celulele care se recuperează s-ar putea să prezinte mutaţii ale ADN-ului care reprezintă un risc ridicat pentru transformarea în structuri maligne. Sensibilitatea celulară la radiaţii creşte pe măsură ce rata de reproducere creşte. Măduva hematopoietică şi suprafeţele mucoase ale tractului GI au activitate mitotică crescută şi sunt astfel mult mai predispuse la lezare în urma iradierii faţă de ţesuturi cu diviziune mult mai lentă, cum ar fi ţesuturile osoase sau musculare. Boala de iradiere acută (BIA) poate apărea ca urmare a expunerii a întregului sau a unei părţi majore a organismului la radiaţii ionizante. Manifestările clinice ale BIA reflectă doza şi tipul de radiaţie, cât şi ce părţi ale corpului au fost expuse.

Caracteristici clinice

BIA produce semne şi simptome legate de leziunile a trei sisteme majore de organe: tractul intestinal, măduva hematopoieticăă şi sistemul neurovascular. Tipul şi doza de radiaţii, şi partea corpului care a fost expusă vor determina imaginea clinică dominantă.

- Există patru stadii majore de BIA:
    1. *Prodromul* apare între câteva ore şi 4 zile după expunere şi durează de la câteva ore până la mai multe zile. Manifestările includ greaţă, vărsături, anorexie şi diaree.
    2. *Stadiul latent* urmează prodromul şi este asociat cu simptome minime sau absente. Cel mai frecvent durează până la 2 săptămâni, dar poate dura şi 6 săptămâni.
    3. *Boala* urmează stadiului latent.
    4. *Moartea sau recuperarea* reprezintă stadiul final al BIA.
- Cu cât este mai mare doza de radiaţii, cu atât mai scurt sau mai sever este fiecare stadiu.
- La doze reduse de radiaţii (0,7-4 Gy), apare supresia măduvei hematopoietice, reprezentând boala principală. Pacientul prezenta hemoragii sau infecţii secundare trombocitopeniei şi leucopeniei. Măduva hematopoietică se va recuperea în general la majoritatea pacienţilor. Îngrijirea este doar de susiţnere (transfuzii, antibiotice, factori de stimulare a dezvoltării coloniilor).
- La expuneri de 6-8 Gy, imaginea clinică este mai complicată: măduva hematopoietică s-ar putea să nu se recupereze şi să survină moartea. Lezarea mucoasei gastrointestinale provoacă diaree, hemoragii, septicemie, tulburări hidro-electrolitice şi poate complica imaginea clinică.

- Expunerea totală la > 10 Gy este de obicei fatală. Pe lângă leziuni severe ale măduvei hematogene şi ale tractului gastrointestinal, poate apărea un sindrom neurovascular caracterizat prin colaps vascular, convulsii şi moarte (în special la doze > 20 Gy).

TRATAMENT Boala de iradiere acută

Tratamentul BIA este în general de susţinere (Fig. 33-1).

1. Persoanele contaminate, fie extern, fie intern, ar trebui decontaminate cât mai curând posibil după expunere. Hainele contaminate trebuie înlăturate; este foarte important să se spele şi să se curețe întreaga piele şi părul. Poate fi folosit un detector de radiaţii pentru a verifica contaminarea reziduală. Decontaminarea personalului medical ar trebui să aibă loc după tratamentul de urgeță şi decontaminarea pacientului.
2. Tratamentul pentru sistemul hematopoietic include terapie corespunzătoare pentru neutropenie şi infecţie, transfuzii de sânge după necesităţi şi factori hematopoietici de creştere. Nu este cunoscută valoarea transplantului de măduvă hematopoietică în această situaţie.

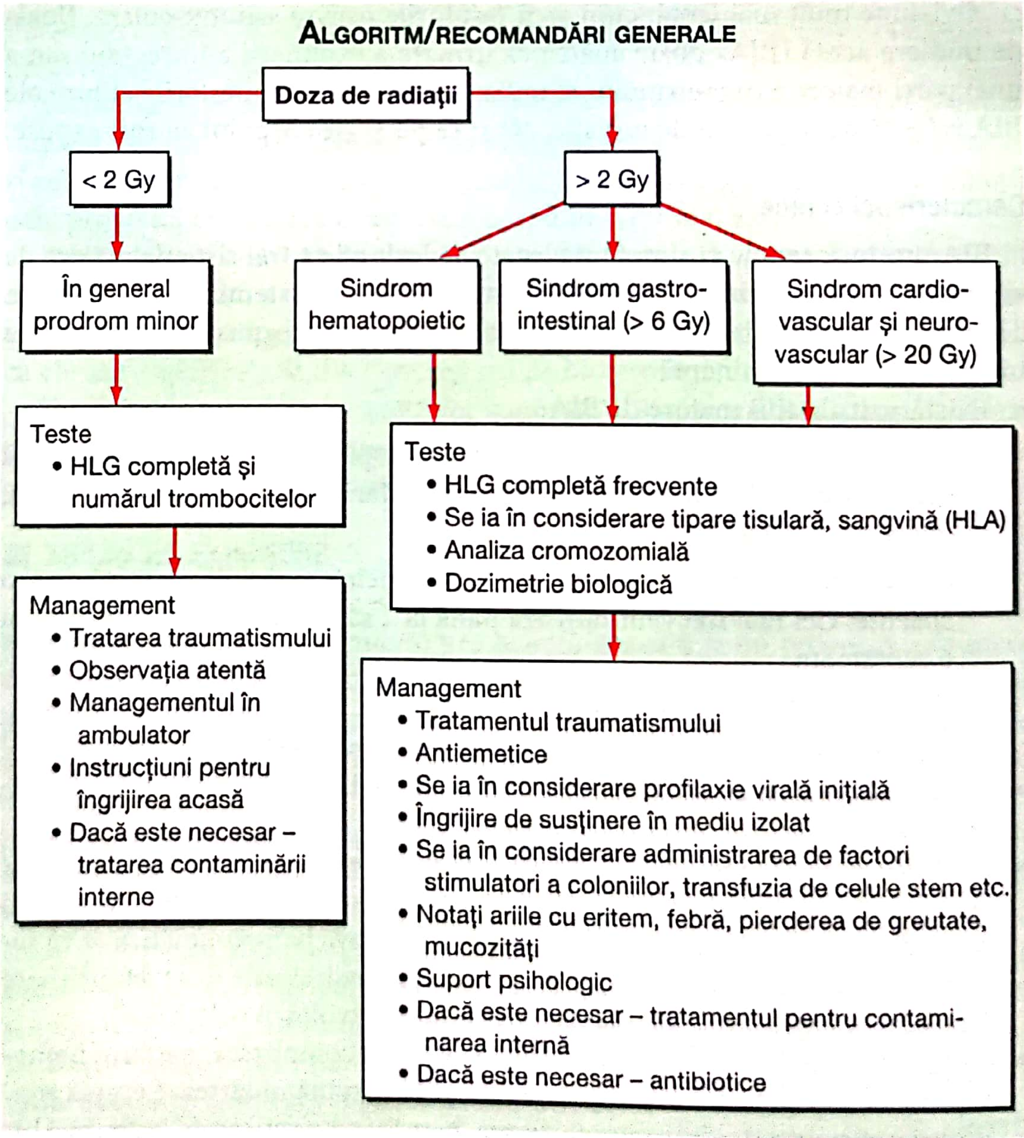


FIGURA 33-1 Recomandări generale pentru tratamentul iradierii. HLG, hemoleucogramă.

3. Nutriţia parenterală parţială sau totală este terapia de susținere potrivită pentru pacienţii cu leziuni semnificative al mucoasei intestinale.
4. Tratamentul contaminării interne cu radionuclizi este țintit pe reducerea absorbţiei şi creşterea eliminării materialului ingerat (Tabel 223-2, p. 1794, HPIM-18).
   a. *Curățarea tractuluil digestiv* poate fi realizată prin lavaj gastric, purgative, laxative, răşini schimbătoare de ioni și antiacide care conțin aluminiu.
   b. Administrarea de *agenți de blocare* previne pătrunderea materialelor radioactive în țesuturi (de exemplu, iodură de potasiu, care blochează concentrarea iodului radioactiv în tiroidă).
   c. *Agenți de diluție* care reduc absorbţia de radionuclizi (de exemplu, apa în tratamenul contaminării cu tritiu).
   d. *Agenţii mobilizatori* sunt cei mai eficienţi când sunt administrați imediat după expunere; cu toate acestea, ei s-ar putea să fie eficienţi și la 2 săptămâni după expunere. Exemplele includ medicamente antitiroidiene, glucocorticoizi, clorură de amoniu, diuretice, expectorante și inhalatorii. Toate acestea ar trebui să inducă eliberarea de radionuclizi din țesuturi.
   e. *Agenţii de chelare* leagă multe dintre materialele radioactive, după care complexele formate sunt eliminate din organism.

Pentru mai multe informaţii, vezi Lane H. C., Fauci A. S.: Microbial Bioterrorism, ca. 221, p. 1768; Hurst C. G., Newmark J., Romano J. A.: Chemical Terrorism, cap. 222, p. 1779; și Tochner Z. A., Glatstein E.: Radiation Terrorism, cap. 223, p. 1788, în HPIM-18.

SECȚIUNEA 3 Forme de prezentare și manifestare a bolilor

CAPITOLUL 34

Febra, hipertermia și rash-ul

DEFINIȚII

- *Temperatura*: centrul termoreglator hipotalamic are capacitatea de a echilibra producția de căldură în exces rezultată din activitatea metabolică la nivelul mușchilor și al ficatului cu pierderea de căldură de la nivelul pielii și al plămânilor pentru a menține o temperatură corporală normală [36,8° ± 0,4C (98,2° ± 0,7°F)], cu o variație diurnă (mai scăzută dimineața și mai ales seara).
- *Febra*: este creșterea temperaturii corporale (> 37,7°C/99,9°F seara) coroborat cu creșterea pragului de reglaj hipotalamic.
- *Febra de origine necunoscută (FON):* se referă în general la temperatura > 38,3°C (> 101°F), măsurată de mai multe ori pe o perioadă definită, cu investigații care nu evidențiază cauza. FON poate fi clasificată astfel:
  - *FON clasică*: febră care durează > 3 săptămâni, cu 3 vizite în ambulator, 3 zile de spitalizare sau o săptămână de investigații „inteligente și invazive" care nu elucidează cauza.
  - *FON nosocomială*: 3 zile de investigații și 2 zile de incubație a culturii nu elucidează cauza febrei la un pacient spitalizat care nu prezintă nicio infecție la internare.
  - *FON neutropenică*: cel puțin 3 zile de investigații și 2 zile de incubație a culturii nu elucidează cauza febrei la un pacient care prezintă un număr de neutrofile < 500/µL sau la care se așteaptă o scădere sub acest număr în 1-2 zile.
  - FON asociată cu infecția cu HIV: febra care apare la pacienții infectați cu HIV, cu o durată > 4 săptămâni la cei nespitalizați sau > 3 zile la pacienții spitalizați atunci când investigațiile adecvate (incluzând 2 zile de incubație a culturilor) nu descoperă cauza.
- *Hiperpirexia*: temperatura > 41,5°C (> 106,7°F) care apare asociată unei infecții grave, dar mai frecvent cu o hemoragie SNC.
- *Hipertermia*: o creștere necontrolată a temperaturii corpului peste pragul de reglaj hipotalamic, din cauza disipării insuficiente de căldură fără o modificare a pragului de reglaj hipotalamic. Hipertermia nu implică molecule pirogene.
- *Pirogenii*: sunt substanțe care produc febră, incluzând pirogeni exogeni (de exemplu, toxine microbiene, lipopolizaharide, superantigene) și citokinele pirogene (de exemplu, IL-1, IL-6, TNF).

FEBRA

- **Patogeneză**: pragul de reglaj hipotalamic crește, cauzând vasoconstricție periferică (conservarea căldurii). Pacientul simte rece ca rezultat al șuntării sângelui de la periferie. Mecanismele producerii căldurii (de exemplu, frisoane, creșterea termogenezei hepatice) ajută la creșterea temperaturii corpului la un nou „prag de reglaj". Creșterea nivelului prostaglandinei E_2 periferice contribuie la apariția mialgiilor și a artralgiilor nespecifice care însoțesc adeseori febra. Când pragul de reglaj scade din nou prin rezoluția sau tratarea febrei, încep procesele de disipare a căldurii (de exemplu, vasodilatație periferică și transpirații).
- **Etiologie**: febra se asociază cu infecții autolimitante (de obicei, virale) și are cauze ușor de identificat.

ABORDAREA PACIENTULUI Febra

- *Anamneză*: o anamneză meticuloasă este esențială, acordându-se o atenție particulară cronologiei simptomelor (de exemplu, în cazul rash-ului: locul debutului, direcția și viteza extinderii; vezi mai jos) și relația dintre simptome și medicație, expunerea la animale, contactele cu alți indivizi febrili, contacte sexuale, călătorii, traumatisme și prezența materialelor protetice.
- *Examen fizic*: trebuie efectuată o examinare fizică completă. Temperatura trebuie măsurată menținând același loc de măsurare. Dacă este prezentă, trebuie notată disocierea temperatură-puls (bradicardie relativă) (uneori prezentă în febra tifoidă, bruceloză, leptospiroză, febra falsă). Trebuie acordată atenție oricărui rash, cu definirea precisă a caracteristicilor importante.
  1. Tipul de leziune (de exemplu, macule, papule, noduli, vezicule, pustule, purpură, ulcerații; vezi Cap. 65 pentru detalii), configurație (de exemplu, anulară sau în țintă), aranjamente, distribuție (de exemplu, centrală sau periferică).
  2. Clasificarea rash-ului:
     a. Erupții maculopapulare distribuite central (de exemplu, exantem viral, erupții exantematoase induse de medicamente).
     b. Erupții periferice (de exemplu, febra pătată a Munților Stâncoși, sifilisul secundar, endocardita bacteriană).
     c. Eritem descuamativ confluent (de exemplu, sindromul șocului septic).
     d. Erupții veziculobuloase (de exemplu, varicela, infecția primară cu HSV, ectima cangrenoasă).
     e. Erupții asemănătoare urticariei în prezența febrei, de obicei cauzate de vasculita urticariană din boala serului, boli de țesut conjunctiv, infecții (hepatita B, infecții enterovirale sau infestații parazitare) sau neoplasme (în special limfoame).
     f. Erupții nodulare (de exemplu, infestații fungice diseminate, eritem nodos, sindromul Sweet).
     g. Erupții purpurice (de exemplu, meningocemia, febra virală hemoragică, gonococemia diseminată).

h. Erupții cu ulcere sau escare (de exemplu, boli rickettsiale, tularemia, antraxul).
- *Teste de laborator*: HLG completă, VSH, proteina C-reactivă; alte teste sunt indicate în conformitate cu anamneza și examenul fizic.

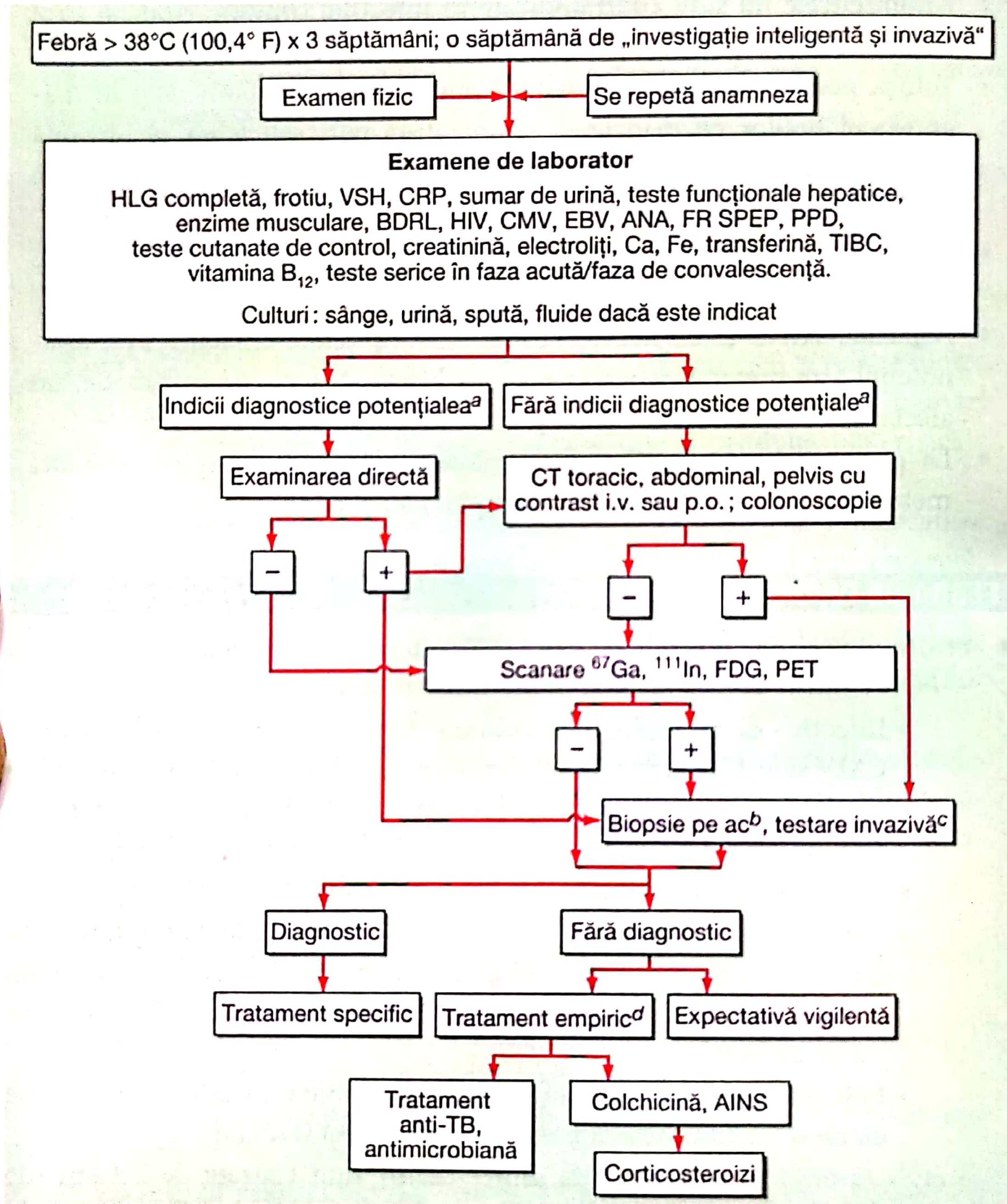
TRATAMENT **Febra**

- Antipireticele nu sunt contraindicate în infecțiile comune virale și bacteriene, putând ameliora simptomele fără a încetini evoluția infecției. Totuși, pentru evaluarea eficacității unui anumit antibiotic sau în diagnosticul bolilor cu disocierea temperatură-puls sau febră recidivantă (de exemplu, infecțiile cu *Borrelia* sp. sau *Plasmodium*) este bine să nu se administreze antipiretice.
- Tratamentul febrei la pacienții cu afectare cardiacă, pulmonară sau a SNC este necesar pentru a reduce cererea de oxigen.
- Aspirina, AINS și corticosteroizii sunt antipiretice eficiente. Acetaminofenul este preferat deoarece nu maschează semnele de inflamație, nu afectează funcția trombocitelor și nu se asociază cu sindromul Reye.
- La pacienții hiperpiretici trebuie folosite, alături de antipiretice orale, metode de răcire corporală (de exemplu, pături reci).

FEBRA DE ORIGINE NECUNOSCUTĂ

- **Etiologie**: cauzele posibile de febră diferă în funcție de tipul de FON.
  - *FON clasică*: cauzele de luat în considerare sunt:
    - Infecții – de exemplu, tuberculoza extrapulmonară; infecțiile cu EBV, CMV sau HIV; abcese oculte; endocardita; infestații fungice. Infecțiile rămân cauza principală, reprezentând în studii recente aproximativ 25% dintre cauze.
    - Neoplasme – de exemplu, cancerul de colon.
    - Boli inflamatorii neinfecțioase variate – de exemplu, boli reumatologice sistemice, vasculite, boli granulomatoase. La pacienții cu vârsta > 50 de ani, arterita cu celule gigantice reprezintă 15-20% dintre cazurile de FON.
    - Boli diferite – de exemplu, embolia pulmonară, sindroamele febrile ereditare, febra medicamentoasă, febra falsă (factiția).
  - *FON nosocomială*: peste 50% dintre cazuri sunt cauzate de infecții (de exemplu, infecția cateterelor sau de corpi străini, colita cu *Clostridium difficile*, sinuzita). Cauzele neinfecțioase (de exemplu, febra medicamentoasă, embolia pulmonară, colicistita acalculoasă) reprezintă aproximativ 25% dintre cazuri.
  - *FON neutropenică*: peste 50-60% dintre pacienții cu neutropenie febrilă sunt infectați; iar 20% sunt bacteriemici. Infestațiile cu *Candida* și *Aspergillus* sunt frecvente.
  - *FON asociată cu HIV*: peste 80% dintre pacienți sunt infectați, etiologia specifică depinde de extinderea imunosupresiei și de regiunea geografică. Febra medicamentoasă și limfomul sunt, de asemenea, cauze posibile.

Investigarea pacientului trebuie să ia în considerare țara de origine a pacientului, călătoriile recente sau mai îndepărtate, expunerea la factorii de mediu asociate cu hobbie-uri și animale. O abordare a diagnosticului FON este ilustrată în Fig. 34-1.



[a] „Indiciile diagnostice potențiale" așa cum au fost enunțate de Kleijn și colab. (1997, part. II), pot fi caracteristice esențiale în anamneză, semne de localizare sau simptome cheie. [b] Biopsie pe ac a ficatului sau a altui țesut indicată de „indiciile diagnostice potențiale". [c] Testarea invazivă trebuie să implice laparoscopia. [d] Tratamentul empiric este ultima opțiune, având în vedere prognosticul bun pentru majoritatea pacienților cu FON persistentă în absența unui diagnostic.

FIGURA 34-1 Abordarea unui pacient cu FON clasică. ANA, anticorpi antinucleari; CMV, citomegalovirus; CRP, proteina C-reactivă; CT-tomografie computerizată; EBV, virusul Epstein-Barr; FDG, fluorodeoxiglucoză F 18; FR, factor reumatoid; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; HLG, hemoleucogramă; PET, tomografie cu emisie de pozitron; PMN, leucocite polimorfonucleare; PPD, proteină purificată derivată; SPEP, electroforeza proteinelor serice; TB, tuberculoză; TIBC, capacitatea totală de legare a fierului; VSH, viteza de sedimentare a hematiilor.

TRATAMENT FON

Important la pacienţii cu FON este să fie ţinuţi sub observaţie continuă şi să fie examinaţi frecvent, cu evitarea aplicării prompte a tratamentului empiric.

- Instabilitatea semnelor vitale, neutropenia şi bolile imunosupresive pot impune terapia antiinfecţioase empirică timpurie.
- Trebuie evitată administrarea AINS şi a corticoizilor cu excepţia cazurilor în care infecţia a fost exclusă sigur şi în care boala inflamatorie este posibilă şi debilitantă sau gravă.

Prognostic: dacă după o perioadă de observaţie lungă (> 6 luni) nu a fost identificată o cauză subiacentă pentru FON, prognosticul este favorabil.

HIPERTERMIA

- **Etiologie**: expunerea exogenă la căldură (de exemplu, atacul de căldură) şi producerea endogenă de căldură (de exemplu, hipertermia indusă de medicamente, hipertermia malignă) temperatura internă crescută periculoasă.
  - *Atacul de căldură*: insuficienţa termoreglării asociată cu un mediu cald; poate fi clasificată în: *de efort* (de exemplu, exerciţii fizice în căldură sau în umiditate crescută) sau fără efort (apare în mod tipic la indivizii foarte tineri sau foarte bătrâni în perioadele foarte calde).
  - *Hipertermia indusă de medicamente*: este cauzată de anumite medicamente, de exemplu, inhibitori de monoamină oxidază (IMAO), antidepresive triciclice, amfetamine, cocaină şi alte droguri ilicite.
  - *Hipertermia malignă*: răspuns hipertermic şi sistemic (de exemplu, rigiditate musculară, rabdomioliză, instabilitate cardiovasculară) la pacienţii cu anomalii genetice care determină o creştere rapidă a calciului intracelular ca răspuns la anestezicele inhalatorii sau succinilcolină. Această tulburare rară este uneori fatală.
  - *Sindromul neuroleptic malign*: este cauzat de administrarea de agenţi neuroleptici (de exemplu, haloperidol) sau sevrajul la medicamente dopaminergice şi caracterizat prin rigiditate musculară tip ţeavă de plumb, efecte secundare extrapiramidale, tulburări vegetative şi hipertermie.
  - *Sindromul serotoninic*: este cauzat de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), IMAO şi alte medicamente serotoninergice. Sindromul serotininic se deosebeşte clinic de sindromul malign prin prezenţa diareei, a tremorului şi a miocloniilor, mai degrabă decât rigiditatea în ţeavă de plumb.
- **Manifestări clinice**: temperatura centrală înaltă în asociere cu o anamneză adecvată (expunerea la căldură, anumite tratamente medicamentoase) şi piele uscată, halucinaţii, delir, dilatarea pupilelor, rigiditate musculară şi/sau nivel crescut al creatinin fosfokinază.
- **Diagnostic**: poate fi dificil de deosebit hipertermia de febră. Istoricul clinic este cel mai util (de exemplu, istoric de expunere la căldură sau tratament cu medicamente care interferează cu termoreglarea).
  - Pacientul *hipertermic* are tegumente calde şi uscate; medicamentele antipiretice nu vor scădea temperatura corporală.

– Pacientul *febril* are tegumentele reci (ca rezultat al vasoconstricției) sau calde și umede; antipireticele scad temperatura corpului.

TRATAMENT **Hipertermia**

- Răcirea fizică prin mijloace externe (de exemplu, bureți sau pături reci, ventilatoare, băi reci) sau interne (de exemplu, lavaj peritoneal sau gastric cu soluție salină rece). În cazuri extreme, pot fi necesare hemodializa sau bypass cardiopulmonar cu răcirea sângelui.
- Fluide i.v.: dacă există risc de deshidratare, se poate administra tratament medicamentos.
  - Hipertermia malignă, sindromul neuroleptic malign și hipertermia indusă de medicamente trebuie tratate cu dantrolen (1-2,5 mg/kg corp i.v. la 6 ore, pentru cel puțin 24-48 de ore; de asemenea, dantrolenul este util în sindromul serotoninic și tireotoxicoză.
  - Sindromul neuroleptic malign poate fi tratat, de asemenea, cu bromocriptină, levodopă, amantadină, nifedipină sau prin inducerea paraliziei musculare cu curara sau pancuronium.
  - Supradozarea de antidepersive triciclice poate fi tratată cu fizostigmină.

Pentru mai multe informații, vezi Kaye K. M., Kaye E. T.: Atlas of Rashes Associated With Fever, cap. e7 și Dinarello C. A., Porat R.: Fever and Hyperthermia, cap. 16, p. 143; Kaye K. M., Kaye E. T.: Fever and Rash, cap. 17, p. 148; și Gelfand J. A., Callahan M. V.: Fever of Unknown Origin, cap. 18, p. 158, în HPIM-18.

CAPITOLUL 35
Oboseala generalizată

Oboseala este una dintre cele mai frecvente acuze ale pacienților. De obicei, se referă la un nivel scăzut de energie sau la sentimentul de epuizare după un efort relativ minim. Oboseala trebuie deosebită de slăbiciunea musculară neurologică, o reducere a forței normale a unui mușchi (sau a mai multor mușchi) (Cap. 59). Nu este neobișnuit pentru un pacient (în special în vârstă) să prezinte oboseală generalizată, care include componente de slăbiciune și epuizare, în funcție de cauză.

MANIFESTĂRI CLINICE

Deoarece cauzele oboselii generalizate sunt numeroase, o anamneză meticuloasă, reevaluarea sistemelor (ROS) și examinarea fizică sunt extrem de importante pentru a restrânge cercul cauzelor probabile. Anamneza și ROS trebuie să

se concentreze pe debutul în timp al oboselii şi pe progresia acesteia. A apărut în urmă cu zile, săptămâni sau luni? Trebuie revăzute activităţile zilnice, efortul fizic, obiceiurile de dietă/apetitul, practicile sexuale şi obiceiurile legate de somn. Trebuie urmărite manifestările de depresie sau demenţă. Istoricul călătoriilor şi al posibilelor expuneri la agenţii infecţioşi, ca şi medicamentele administrate. ROS poate evidenţia indicii importante despre implicarea sistemelor de organe. Antecedentele persoanele medicale pot elucida precursorii potenţiali ai manifestărilor clinice prezente (de exemplu, neoplasme sau probleme cardiace anterioare). Examenul fizic trebuie să se axeze pe evaluarea statusului nutriţional şi a greutăţii, a limfadenopatiei, a hepatosplenomegaliei, a maselor abdominale, a palorii, a rash-ului, a insuficienţei cardiace, a suflurilor noi, a articulaţiilor dureroase sau a punctelor dureroase şi pe dovezile de slăbiciune sau anomalii neurologice. Slăbiciunea sau paralizia trebuie să impună luarea promptă în consideraţie a unei afecţiuni neurologice (Cap. 59).

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Determinarea cauzei oboselii poate fi una dintre cele mai provocatoare probleme de diagnostic în medicină, deoarece diagnosticul diferenţial este foarte extins, incluzând infecţii, neoplasme, boli cardiace, endocrine, neurologice, depresia sau anomalii grave ale oricărui sistem de organe, ca şi efecte adverse ale multor medicamente (Tabelul 35-1). Simptome ca febra sau scăderea în greutate indică o cauză infecţioasă, în timp ce dispneea orientează către o boală cardiacă, pulmonară sau renală. Artralgiile sugerează posibilitatea unei boli reumatice. Un neoplasm anterior, fie vindecat sau în remisie, poate recidiva sau metastaza. Antecedentele personale de boală vasculară cardiacă sau cardiomiopatie poate identifica o afecţiune decompensată. Tratamentul pentru boala Graves poate determina hipotiroidism. Întotdeauna trebuie urmărite modificările medicaţiei (întreruperea sau iniţiere a unei terapii). Aproape orice medicament are potenţialul de a cauza oboseală. Totuşi, o asociere temporară cu un nou medicament nu trebuie să excludă o altă cauză, mulţi pacienţi primind medicamente noi în efortul de a le ameliora simptomele. Medicamentele şi dozajul trebuie evaluate cu atenţie, în special la pacienţii vârstnici, la care administrarea simultană de mai multe medicamente şi dozele inadecvate sau omise sunt cauze frecvente de oboseală. De asemenea, evoluţia în timp este foarte importantă. O evoluţie lentă, timp de mai multe luni sau ani este mai probabil cauzată de o insuficienţă organică sau endocrinopatie lent progresivă, în timp ce o evoluţie mai rapidă (câteva săptămâni sau luni) sugerează o infecţie sau un neoplasm.

EXAMENE DE LABORATOR

Examenele de laborator şi cele imagistice trebuie ghidate de anamneză şi examinarea fizică. Cu toate acestea, HLG completă, electroliţii, ureea, creatinina, glicemia, calciul şi testele funcţionale hepatice sunt utile la majoritatea pacienţilor cu stare de oboseală nediferenţiată, deoarece aceste teste elimină multe cauze şi pot oferi indicii despre boli nesuspectate. În mod similar, o radiografie toracică este utilă în evaluarea rapidă a multor posibile cauze, incluzând insuficienţa cardiacă, boli pulmonare sau neoplasme oculte care pot fi detectate la nivelul plămânilor şi al structurilor osoase. Testele ulterioare se bazează pe rezultatele iniţiale şi pe evaluarea clinică a posibilelor diagnostice diferenţiale. De exemplu, depistarea unei modificări de anemie va impune medicului să

evalueze pacientul pentru o deficiență de fier sau pentru hemoliză, astfel reducând posibilele cauze. Hiponatremia poate fi cauzată de SIADH, hipotiroidism, insuficiență pulmonară, cardiacă sau renală subiacentă. Leucocitoza poate fi produsă de o infecție sau un neoplasm. De aceea, abordarea presupune colectarea de informații de o manieră seriată, dar rentabilă pentru îngustarea progresivă a diagnosticului diferențial.

TABELUL 35-1 CAUZE POTENȚIALE ALE OBOSELII CRONICE

Categorie de boală	Exemple
Infecție	HIV, TB, boala Lyme, endocardită, hepatită, sinuzită, fungică, cu virusul Epstein-Barr (EBU), malarie (faza cronică)
Boală inflamatorie	AR, polimialgia reumatică, sindromul e oboseală cronică, fibromialgia, sarcoidoza
Neoplasme	Pulmonar, GI, mamar, prostată, leucemie, limfoame, metastaze
Psihice	Depresia, alcoolismul, anxietatea cronică
Metabolice	Hipotiroidism, hipertiroidism, diabet zaharat, boala Addison, hiperparatiroidism, hipogonadism, hipopituitism, TSH, ACTH deficiența de hormon de creștere, boala McArdle
Tulburări electrolitice	Hipercalcemie, hipokaliemie, hiponatremie, hipomagneziemie
Nutriționale, deficiențe de vitamine	Înfometare, obezitate, deficiența de fier, vitamina B_{12}, acid folic, vitamina C (scorbut), tiamina (beriberi)
Neurologice	Scleroză multiplă, miastenia gravis, demența
Cardiace	Insuficiență cardiacă, boala coronariană, valvulopatii, cardiomiopatii
Pulmonare	BPOC, hipertensiune pulmonară, emboli pulmonari cronici, sarcoidoză
Tulburări de somn	Apnee în somn, insomnie, sindromul picioarelor neliniștite
Gastrointestinale	Boala celiacă, boala Crohn, colita ulcerativă, hepatita cronică, ciroza
Hematologice	Anemie
Renale	Insuficiență renală
Medicamente	Sedative, antihiastaminice, narcotice, beta-blocante și multe alte medicamente

TRATAMENT **Oboseala generalizată**

Tratamentul trebuie să se bazeze pe diagnostic dacă este cunoscut. Multe afecţiuni, cum ar fi cele metabolice, nutriţionale sau endocrine, pot fi corectate rapid printr-un tratament adecvat al cauzei subiacente. De asemenea, trebuie iniţiat tratamentul specific pentru multe infecţii, de exemplu TB, sinuzită sau endocardită. Pacienţii cu afecţiuni cronice (BPOC, insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală sau boală hepatică) pot avea beneficii în urma intervenţiilor care susţin funcţia sau corectează problemele metabolice asociate, starea de oboseală ameliorându-se treptat. La pacienţii cu cancer, oboseala poate fi cauzată de chimioterapie sau radiaţii, rezolvându-se în timp, tratamentul tulburărilor asociate (anemie, deficienţe nutriţionale, hiponatermie sau hipercalcemie) poate creşte nivelul energetic. Terapia de substituţie în deficienţele endocrine determină, de obicei, ameliorarea stării de oboseală. Tratamentul depresiei sau al tulburărilor de somn, indiferent că sunt cauza primară a oboselii sau secundare unei afecţiuni medicale, poate fi benefic. Stoparea administrării medicamentelor care contribuie teoretic la apariţia oboselii trebuie luată în considerare, putând fi necesară înlocuirea acestora în tratamentul afecţiunii subiacente. La pacienţii vârstnici, ajustarea adecvată a dozei de medicamente (de obicei, este necesară scăderea dozei) şi restricţionarea schemei de tratament doar la medicamentele esenţiale pot ameliora starea de oboseală.

SINDROMUL DE OBOSEALĂ CRONICĂ

Sindromul de oboseală cronică (SOC) este numele curent al unei afecţiuni caracterizate prin fatigabilitate debilitantă căreia i se asociază variate suferinţe fizice, constituţionale şi neuropsihice. Majoritatea pacienţilor (aproximativ 75%) sunt femei şi au în general 30-45 de ani. Centers for Disease Control and Prevention-CDC a dezvoltat criterii de diagnostic pentru SOC bazate pe simptome şi pe excluderea altor boli (Tabel 35-2). Cauza nu este cunoscută, deşi manifestările clinice apar frecvent după o boală infecţioasă (febra Q, boala Lyme, mononucleoza infecţioasă şi alte infecţii virale). Multe studii au căutat, fără succes, să facă o legătură între SOC şi infecţiile cu virusul Epstein-Barr, un retrovirus (inclusiv retrovirus legat de visusul leucemiei murine) sau un enterovirus. Stresul fizic sau psihic este, de asemenea, frecvent identificat ca factor precipitant. Depresia este prezentă la jumătate până la două treimi dintre pacienţi; unii specialişti susţin că SOC este fundamental o boală psihiatrică.

SOC rămâne un diagnostic de excludere şi niciun test de laborator nu poate stabili diagnosticul sau să-i măsoare severitatea. SOC pare să nu progreseze, dar are evoluţie prelungită. Rata anuală medie de recuperare este 5% (în medie, 0-31%) cu o rată de îmbunătăţire de 39% (media este 8-63%).

Tratamentul SOC începe prin recunoaşterea de către medic că funcţionarea de zi cu zi a pacientului este alterată. Pacienţii ar trebui informaţi cu privire la cunoştinţele actuale privind SOC (sau a lipsei acesteia) şi ar trebui să li se ofere sfaturi despre tratamentul bolii. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) amelioreză cefaleea, durerea difuză şi starea febrilă. Antihistaminicele sau decongestionantele sunt utile pentru simptomele rinitei şi ale sinuzitei. Deşi pacientul ar putea fi potrivnic unui diagnostic psihiatric, depresia şi anxietatea sunt deseori importante şi ar trebui tratate. Antidepresivele nesedative

TABELUL 35-2 CRITERIILE CDC PENTRU DIAGNOSTICUL SINDROMULUI DE OBOSEALĂ CRONICĂ

Sindromul de oboseală cronică este definit de prezența următoarelor simptome:
1. Oboseală recidivantă sau persistentă, neexplicată, evaluată clinic, care are debut nou sau definit; nu este rezultatul unui efort fizic anterior; nu este ameliorată de repaus și duce la reducerea substanțială a nivelurilor anterioare ale activităților profesionale, educaționale, sociale sau personale; și
2. Patru sau mai multe dintre următoarele simptome care persistă sau sunt recurente de-a lungul a șase sau mai multe luni consecutive de boală și care nu preced oboseala:
• Tulburări de memoriei sau de concentrare
• Dureri în gât, frecvente și recurente
• Ganglioni cervicali sau axilari sensibili
• Dureri musculare
• Dureri poliarticulare fără eritem sau edem
• Cefalee cu severitate sau caracteristici noi
• Somn neodihnitor
• Indispoziție după exerciții fizice care durează ≥ 24 de ore

Abrevieri: CDC, Centers for Disease Control and Prevention (SUA).
Sursă: *www.cdc.gov/cfs/toolkit/*

îmbunătățesc starea de dispoziție și tulburările de somn, și ar putea atenua oboseala. Se pare că terapia comportamentală cognitivă (TCG) și terapia de efort gradat (TEG) sunt strategii eficiente de tratament pentru unii pacienți.

Pentru mai multe informații, vezi Aminoff M. J.: Weakness and Paralysis, cap. 22, p. 181; Czesiler C. A., Winkelman J. W., Richardson G. S.: Sleep Disorders, cap. 27, p. 213; Robertson R. G., Jameson L. J.: Involuntary Weight Loss, cap. 80, p. 641; Bleijenberg G., van der Meer J.W.M.: Chronic Fatigue Syndrome, cap. 389, p. 3519; Reus V. I.: Mental Disorders, cap. 391, p. 3529, în HPIM-18.

CAPITOLUL **36**

Scăderea în greutate

Scăderea semnificativă și neintenționată în greutate la un individ anterior sănătos este de obicei semnul unei boli grave. Anamneza de rutină trebuie întotdeauna să includă întrebări despre modificările greutății. Fluctuațiile rapide ale greutății (de-a lungul a câtorva zile) sugerează pierderea sau acumularea de lichide, în timp ce modificările pe termen lung implică de obicei masa tisulară. O scădere cu 5% a greutății corporale timp de 6-12 luni trebuie prompt

evaluată. Pierdea treptată în greutate este fiziologică la persoanele peste 80 de ani, dar acest grup demografic are un risc crescut pentru neoplasme sau alte afecțiuni grave.

ETIOLOGIE

Principalele cauze ale pierderii involuntare în greutate pot fi grupate în patru categorii: (1) tumori maligne; (2) boli inflamatorii sau infecțioase; (3) tulburări metabolice; și (4) boli psihice (Tabelul 36-1). La persoanele vârstnice, cele mai frecvente cauze sunt depresia, cancerul și boli GI benigne.

TABELUL 36-1 CAUZELE SCĂDERII ÎN GREUTATE

Cancer	Medicamente
Cauze endocrine și metabolice	Sedative
Hipertiroidism	Antibiotice
Diabet zaharat	AINS
Feocromacitom	Inhibitori de recaptare a serotoninei
Insuficiență suprarenaliană	Metformin
Boli Gastrointestinale	Levodopa
Malabsorbție	Inhibitori ECA
Obstrucție	Alte medicamente
Ulcer gastroduodenal	Boli ale cavității bucale și ale dinților
Boală intestinală inflamatorie	Carii
Pancreatită	Disgeuzie
Anemie pernicioasă	Factori legați de vârstă
Boli cardiace	Modificări fiziologice
Ischemia cronică	Scăderea gustului și a mirosului
Insuficiență cardiacă congestivă cronică	Dizabilități funcționale
Boli respiratorii	Boli neurologice
Emfizem	Accidentul vascular cerebral
Boală pulmonară obstructivă cronică	Boala Parkinson
Insuficiență renală	Boli neuromusculare
Boli reumatologice	Demența
Infecții	Cauze sociale
HIV	Izolarea
Tuberculoză	Dificultăți economice
Infestații parazitare	Cauze psihice și comportamentale
Endocardită bacteriană subacută	Depresia
	Anxietatea
	Decesul unei persoane apropiate
	Alcoolismul
	Tulburări de alimentație
	Creșterea activității fizice
	Idiopatică

Cancerele pulmonare și GI reprezintă cea mai frecventă malignitate la pacienții care prezintă scădere ponderală. La pacienții tineri trebuie luate în considerare diabetul zaharat, hipertiroidismul, anorexia nervoasă și infecțiile, în special cu HIV.

MANIFESTĂRI CLINICE

Înainte de a efectua o evaluare extinsă este important să se confirme scăderea în greutate (până la 50% dintre cauzele de pierdere în greutate nu pot fi dovedite). În lipsa documentației, modificările dimensiunii curelei sau numărul la îmbrăcăminte pot fi de folos în demonstrarea pierderii în greutate.

Anamneza trebuie să includă întrebări despre febră, durere, dispnee sau tuse, palpitații și dovezi ale bolii neurologice. Trebuie obținut un istoric al simptomelor GI care să includă: dificultăți de alimentație, disgenzie, disfagii, anorexie, grețuri și modificări ale defecației. Istoricul călătoriilor, fumatul, consumul de alcool și toate medicamentele folosite trebuie revizuite; pacientul trebuie întrebat despre boli sau intervenții chirurgicale anterioare, ca și despre antecedentele heredo-colaterale. Trebuie evaluați factorii de risc pentru infecția cu HIV. Trebuie avute în vedere semnele de depresie, de demență și factorii sociali (de exemplu, izolarea, singurătatea și problemele financiare care pot afecta aportul de hrană).

Examinarea fizică trebuie să înceapă cu măsurarea greutății și evaluarea semnelor vitale. Tegumentele se examinează pentru determinarea palorii, a icterului, a turgorului, a cicatricilor chirurgicale și a stigmalelor bolilor sistemice. Trebuie efectuată evaluarea pentru candidoza bucală, boli ale dinților, hipertrofie tiroidiană, adenopatii, boli cardiace, respiratorii și abdominale. La toți pacienții de sex masculin se efectuează un tușeu rectal, inclusiv examinarea prostatei, iar la femei, un examen pelvian; la ambele sexe se testează prezența sângelui ocult în materiile fecale.

Evaluarea de laborator inițială este prezentată în Tabelul 36-2, tratamentul bazându-se pe cauza subiacentă scăderii în greutate. Dacă nu se descoperă nicio cauză, ținerea sub observație atentă pare o opțiune mai rezonabilă față de testarea neorientată persistentă. Absența unor teste de laborator anormale este un semn prognostic favorabil.

TABELUL 36-2 TESTE SCREENING PENTRU EVALUAREA SCĂDERII INVOLUNTARE ÎN GREUTATE

Teste inițiale	Teste adiționale
HLG	Testul HIV
Electroliți, calciu, glicemie	Endoscopie de tract GI inferior/superior
Teste funcționale hepatice și renale	CT sau RMN abdominală
Sumar de urină	CT toracică
Hormonul de stimulare tiroidiană	
Radiografie toracică	
Screening recomandat pentru cancer	

TRATAMENT **Scăderea în greutatea**

Tratamentul pentru scăderea în greutatea este adresat corectării cauzei fizice subiacente sau a circumstanţelor sociale. În anumite situaţii se administrează suplimente nutriţionale şi medicaţie (megestrol acetat, dronabinol sau hormon de creştere) pentru stimularea apetitului sau creşterea în greutate.

Pentru mai multe informaţii, vezi Robertson R. G., Jameson J. L.: Involuntary Weight Loss, cap. 80, p. 641, în HPIM-18.

CAPITOLUL 37
Durerea toracică

Există o corelaţie redusă între severitatea durerii toracice şi gravitatea cauzei sale. Gama tulburărilor care pot cauza disconfortul toracic este prezentată în Tabelul 37-1.

TABELUL 37-1 DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎN CAZUL PACIENŢILOR SPITALIZAŢI CU DURERE TORACICĂ ACUTĂ LA CARE S-A EXCLUS INFARCTUL MIOCARDIC

Diagnostic	Procent
Boli gastroesofagiene[a]	42
Boala de reflux gastroesofagian	
Tulburări de motilitate esofagiană	
Ulcer gastroduodenal	
Calculoză biliară	
Boală cardiacă ischemică	31
Sindroame de perete toracic	28
Pericardită	4
Pleurită/pneumonie	2
Embolie pulmonară	2
Cancer pulmonar	1.5
Anevrism de aortă	1
Stenoză aortică	1
Herpes zoster	1

[a] În ordinea frecvenţei.
Sursă: Fruergaard P. şi colab.: Eur Heart J 17:1028, 1996.

CAUZE POTENȚIAL GRAVE

Diagnosticul diferențial al disconfortului toracic este prezentat în Fig. 37-1 și 37-2. Este util să se caracterizeze durerea toracică astfel: (1) nouă, acută și prezentă la examinare; (2) recurentă, episodică; (3) persistentă, de exemplu timp de câteva zile.

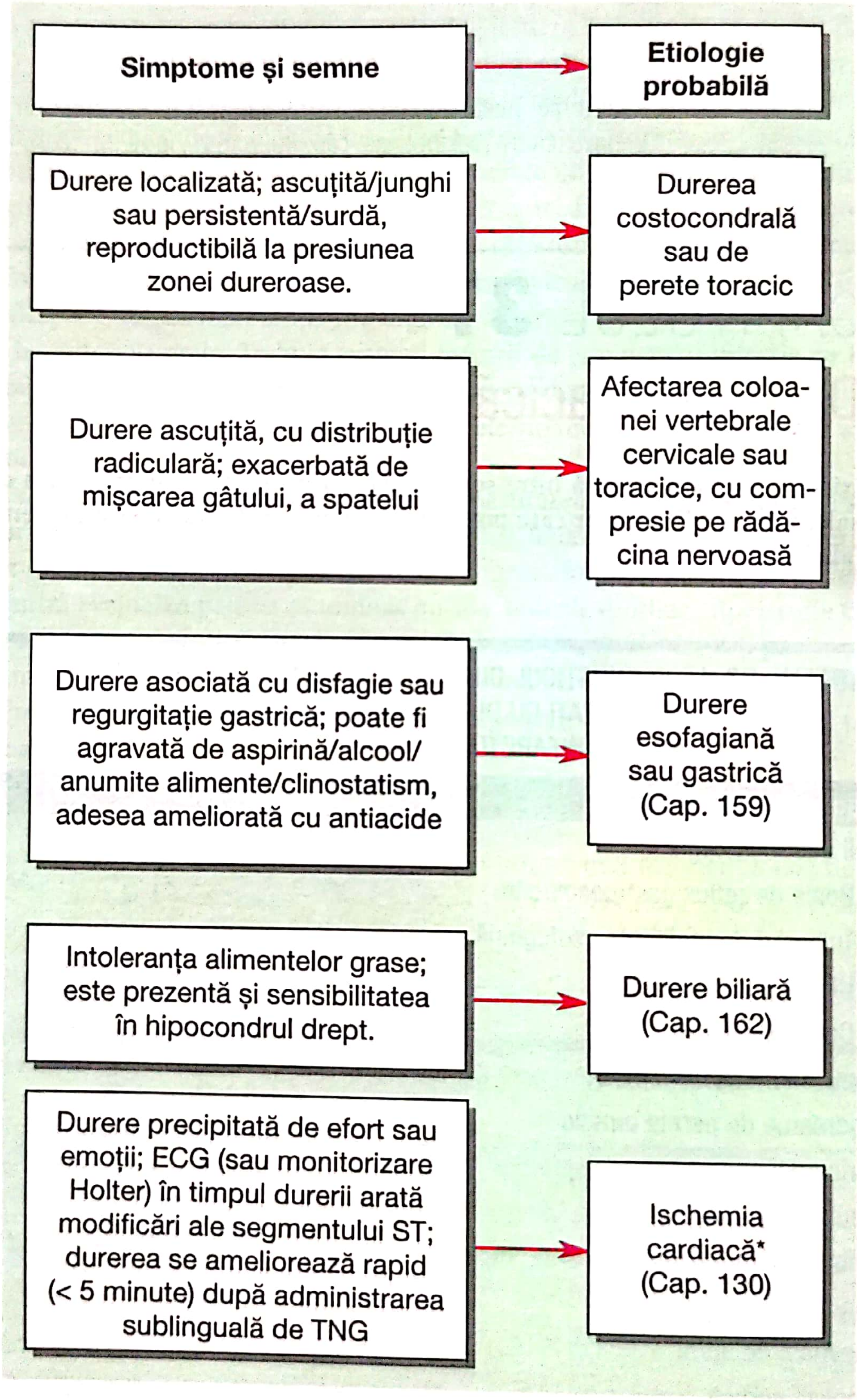


FIGURA 37-1 Diagnosticul diferențial al durerii toracice recurente. * Dacă se suspicionează ischemia miocardică, se iau, de asemenea, în considerare boala vasculară aortică (Cap. 123) și cardiomiopatia obstructivă hipertrofică (Cap. 124) dacă este prezent un suflu sistolic.

Descrierea durerii	Opresivă, constrictivă sau de presiune; poate radia în braț(e), gât, spate	„Sfâșietoare“ sau „teribilă“; se poate deplasa de la toracele anterior la zona toracică posterioară mijlocie	Senzație de strivire, durere ascuțită, pleuritică; ameliorată de aplecarea trunchiului	Pleuritică, ascuțită; posibil însoțită de tuse/hemoptizie	Foarte puternică, pleuritică	Intensă substernal și epigastric; însoțită de vărsături ± hematemeză
Istoric de fond	Mai puțin severă, durere similară la efort; + factori de risc coronarian	Hipertensiune sau sindrom Marfan (Cap. 169)	Infecție recentă de tract respirator superior sau alte afecțiuni care predispune la pericardită (Cap. 125)	Intervenție chirurgicală recentă sau alte cauze de imobilizare	Traumatism toracic recent sau istoric de boală pulmonară obstructivă cronică	Vărsături/eructații recurente recente
Caracteristici fizice esențiale	Diaforeză; paloare; S4 frecvent; S3 mai rar	Puls periferic slab, asimetric; posibil suflu diastolic de insuficiență aortică (Cap. 123)	Frecătură pericardică (de obicei 3 componente se aud cel mai bine cu pacientul aplecat în față)	Tahipnee; posibil frecătură pleurală	Tahipnee; zgomote respiratorii și hiperezonanță deasupra câmpului pulmonar afectat	Emfizem subcutanat; crepitante audibile parasternal
Se au în vedere	**Infarctul miocardic acut** (Cap. 128 și 129)	**Disecția de aortă** (Cap. 134)	**Pericardita acută** (Cap. 125)	**Embolia pulmonară** (Cap. 142)	**Pneumotoraxul acut** (Cap. 144)	**Ruptura de esofag**
Teste de confirmare	• ECG seriate • Markeri cardiaci seriați (în special troponinele, CK)	• Radiografie toracică – siluetă mediastinală mărită • RMN, CT sau ecogramă transesofagiană • Angiogramă aortică: diagnostic definitiv	• ECG: supradenivelare difuză de ST și subdenivelarea segmentului PR • Ecocardiograma: adesea se vizualizează revărsatul pericardic	• Nivel normal al D-drimer exclude diagnosticul • CT-angiografia sau scanarea pulmonară: neconcordanță VIQ • Angiograma pulmonară: defecte de umplere arterială	• Radiografie toracică: radiotransparentă în spațiul pleural, posibil colaps al segmentului pulmonar adiacent; dacă este prezent pneumotoraxul de tensiune, mediastinul este deplasat în partea opusă.	• Radiografie toracică: pneumomediastin • Endoscopia esofagiană este diagnostică

FIGURA 37-2 Diagnosticul diferențial al durerii toracice acute.

Ischemia miocardică – angina pectorală

Presiune substernală, strivire, constricție cu iradiere tipică în brațul stâng; de obicei la efort, în special după o masă sau un stres emoțional. Este ameliorată în mod caracteristic de repaus și nitroglicerină.

Infarctul miocardic acut (Caps. 128 ;i 129)

Durere similară anginei pectorale, dar de obicei este mai severă, durează mai mult (≥ 30 de minute) și nu este ameliorată imediat de repaus sau nitroglicerină. S3 și S4 sunt frecvent prezente.

Embolia pulmonară (Cap. 142)

Durere substernală sau laterală, de tip pleuritic care se asociază cu hemoptizie, tahicardie și hipoxemie.

Disecția de aortă (Cap. 134)

Durere foarte severă, în partea centrală a toracelui, ascuțită, care iradiază spre spate; nu este modificată de schimbarea poziției. Se poate asocia cu puls periferic slab sau absent.

Emfizemul mediastinal

Durere ascuțită, intensă, localizată substernal; adesea asociată cu crepitații audibile.

Pericardita acută (Cap. 125)

De obicei senzație de strivire, constantă, localizată substernal; frecvent are o componență pleuritică agravată de tuse, respirație profundă, poziție culcată, și este ameliorată de ridicarea în poziție verticală; adesea, se auscultă una, două sau trei componente ale frecăturii pericardice.

Pleurezie

Este cauzată de inflamație, mai rar de tumori sau pneumotorax. De obicei este unilaterală, penetrantă, superficială, agravată de tuse sau respirație.

CAUZE MAI PUȚIN GRAVE

Durerea costocondrală

Localizată în toracele anterior, poate fi bruscă și rapidă sau persistentă și surdă. Poate fi reprodusă prin presiune aplicată pe articulația costocondrală și/sau costosternală. În sindromul Tietze (condrocondrită) articulații sunt edemațiate, roșii și sensibile.

Durere de perete toracic

Este cauzată de întinderea mușchilor sau a ligamentelor prin efort excesiv sau fractură de coastă prin traumatism; este însoțită de sensibilitate locală.

Durere esofagiană

Disconfort toracic profund; este însoțit de disfagie și regurgitații.

Tulburări emoționale

Durere prelungită, scurtă, intermitentă, asociată cu oboseală și încordare emoțională.

ALTE CAUZE

(1) Bolile discului cervical; (2) artroza coloanei cervicale sau toracice; (3) boli abdominale: ulcer gastroduodenal, hernie hiatală, pancreatită, colică bilaterală; (4) traheobronşită, pneumonie; (5) boli ale sânului (inflamaţie, tumori); (6) nevrită intercostală (zona zoster).

ABORDAREA PACIENTULUI Durerea toracică

Anamneza meticuloasă a comportamentului durerii, cu factori precipitanţi şi amelioratori, ajută la diagnosticarea durerii toracice recurente. În Fig. 37-2 sunt prezentate indiciile diagnostice şi investigaţiile pentru durerea acută gravă.

ECG-ul este esenţială în evaluarea iniţială a pacientului cu durere toracică pentru a exclude infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST (care necesită terapie de reperfuzie imediată – Cap. 128).

Pentru mai multe informaţii, vezi Lee T. H.: Chest Discomfort, cap. 12, p. 102, în HPIM-18.

CAPITOLUL 38
Palpitaţiile

Palpitaţiile reprezintă starea de conştientizare a bătăilor inimii, descrisă de pacient ca senzaţie de strivire, zbatere sau săritură în torace. Palpitaţiile semnifică o etiologie cardiacă, extracardiacă [hipertiroidism, utilizarea de stimulente (de exemplu, cofeină, emfetamine)] sau un status catecolaminic crescut (de exemplu, efort fizic, anxietate, feocromacitom). Disritmiile cardiace care pot contribui la producerea palpitaţiilor sunt extrasistolele atriale sau ventriculare sau, când sunt regulate şi susţinute, tahiartitmiile supraventriculare sau ventriculare (Cap. 132). *Palpitaţiile neregulate* susţinute sunt adeseori cauzate de fibrilaţia atrială. Cereţi pacientului să bată ritmul cu degetele pentru a deosebi ritmul regulat de cel neregulat.

ABORDAREA PACIENTULUI Palpitaţiile

Palpitaţiile sunt frecvent benigne, dar pot reprezenta o aritmie importantă dacă se asociază tulburări hemodinamice (ameţeli, sincopă, angină pectorală, dispnee) sau apar la pacienţi cu boală coronariană, disfuncţie ventriculară, cardiomiopatie hipertrofică, stenoză aortică sau alte boli valvulare.

Studiile diagnostice utile includ: electrocardiografia (dacă simptomele sunt prezente în timpul înregistrării), testul la efort (dacă efortul precipită palpitaţiile sau dacă se suspectează boală coronariană subiacentă) şi ecocardiografia

(dacă se suspicionează o boală cardiacă structurală). Dacă simptomele sunt episodice, poate fi utilă pentru diagnostic monitorizarea electrocardiografică în ambulator, inclusiv monitorizare Holter (monitorizare 24-48 de ore), monitor pentru curba de înregistrare a evenimentelor (pentru 2-4 săptămâni) sau un monitor implantabil (pentru 1-2 ani). Examenele de laborator utile sunt testele pentru hipokaliemie, hipomagneziemie și/sau hipertiroidism.

La pacienții cu extrasistole atriale sau ventriculare benigne, în absența unei afecțiuni cardiace structurale, strategiile terapeutice includ reducerea consumului de alcool sau cofeină, încurajarea și administrarea de beta-blocante pentru supresia simptomelor. Tratamentul aritmiilor mai grave este prezentat în Cap. 131 și 132.

Pentru mai multe informații, vezi Loscalzo J.: Palpitations, cap. 37, p. 295, în HPIM-18.

CAPITOLUL 39
Dispneea

DEFINIȚIE

Dispneea, o senzație de respirație dificilă, este un simptom cauzat frecvent de creșterea efortului inspirator și expirator. Evaluarea începe prin determinarea calității și a intensității disconfortului. Dispneea este determinată de obicei de probleme cardiopulmonare care cauzează creșterea activității respiratorii, un efort respirator crescut și/sau stimularea receptorilor specifici din inimă, plămâni sau vase sangvine.

CAUZE

Dispneea de origine respiratorie

- *Bolile căilor respiratorii*: astmul bronșic și BPOC sunt principalele cauze ale acestui tip de dispnee asociată cu creșterea efortului respirator. Bronhospasmul determină constricție toracică și hiperventilație. Hipoxemia și hipercapnia pot rezulta din inegalitatea raportului ventilație-perfuzie.
- *Bolile peretelui toracic*: cifoscolioza și slăbiciunea neuromusculară (de exemplu, miastenia gravis) determină creșterea efortului respirator.
- *Bolile parenchimului pulmonar*: boala interstițială pulmonară (Cap. 143) determină reducerea complianței pulmonare și creșterea efortului respirator. Inegalitatea raportului ventilație-perfuzie și fibroza pulmonară pot duce la hipoxemie. Stimularea receptorilor pulmonari cauzează hiperventilație.

Dispneea de origine cardiacă

- *Bolile inimii stângi*: creşterea presiunii telediastolice în ventriculul stâng şi a presiunii capilare pulmonare blocate determină dispneea legată de stimularea receptorilor pulmonari şi hipoxemie rezultată din inegalitatea raportului ventilaţie-perfuzie.
- *Afecţiuni vasculare pulmonare*: embolia pulmonară, hipertensiunea arterială pulmonară primară şi vasculita pulmonară stimulează receptorii pulmonari prin creşterea tensiunii arteriale pulmonare. De asemenea, hiperventilaţia şi hipoxemia pot contribui la instalarea dispneei.
- *Bolile pericardului*: pericardita constrictivă şi tamponada pericardică determină creşterea presiunii intracardiace şi a celei pulmonare arteriale, ducând la dispnee.

Dispneea de alte etiologii

Anemia poate determina dispnee, în special la efort. Obezitatea se asociază cu dispnee din cauza debitului cardiac crescut şi a afectării funcţiei ventilatorii; scăderea condiţiei fizice poate contribui, de asemenea, la instalarea dispneei.

ABORDAREA PACIENTULUI Dispneea (Vezi Fig. 39-1)

Anamneză: se obţine descrierea disconfortului, precum şi influenţa poziţiei, a infecţiilor şi a expunerii la diferiţi factori de mediu. Ortopneea apare de obicei în insuficienţa cardiacă congestivă (ICC). Dispneea nocturnă este caracteristică pentru ICC şi astmul bronşic; dispneea intermitentă sugerează ischemia miocardică, astmul bronşic sau embolia pulmonară.

Examinarea fizică: se evaluează creşterea efortului respirator indicată prin utilizarea muşchilor respiratori accesori; se determină simetria mişcării toracelui. Pentru evaluarea plămânilor se efectuează percuţia (matitate sau hipersonoritate) şi auscultaţia toracelui (zgomote respiratorii de intensitate scăzută sau modificate). Examenul cardiac trebuie să evalueze distensia venelor jugulare, suflurile cardiace şi galopul S3 sau S4. Degetele hipocratice sunt un semn de boală interstiţială pulmonară sau cancer pulmonar. Pentru a evalua dispneea de efort se reproduce dispneea printr-un test de efort şi se efectuează puls-oximetria.

Examene radiografice: radiografia toracică este examenul imagistic iniţial; ulterior se pot efectua radiografii toracice pentru a evalua parenchimul pulmonar (de exemplu, emfizem sau boală interstiţială pulmonară) şi embolia pulmonară.

Examene de laborator: se efectuează ECG şi ecocardiografie pentru evaluarea disfuncţiei ventriculare stângi a hipertensiunii pulmonare şi a valvulopatiilor. Testele funcţionale pulmonare includ spirometria, volumele pulmonare şi capacitatea de difuzie. Testul de provocare cu metacolină este util în diagnosticul astmului bronşic la pacienţii cu spirometrie normală. Testul de efort cardiopulmonar determină dacă o boală pulmonară sau o boală cardiacă limitează capacitatea de efort.

TRATAMENT Dispneea

În mod ideal, tratamentul trebuie să se adreseze problemei subiacente care cauzează dispneea. Oxigenoterapia este necesară pentru desaturarea semnificativă a oxigenului în repaus sau la efort. Reabilitarea pulmonară este utilă în BPOC.

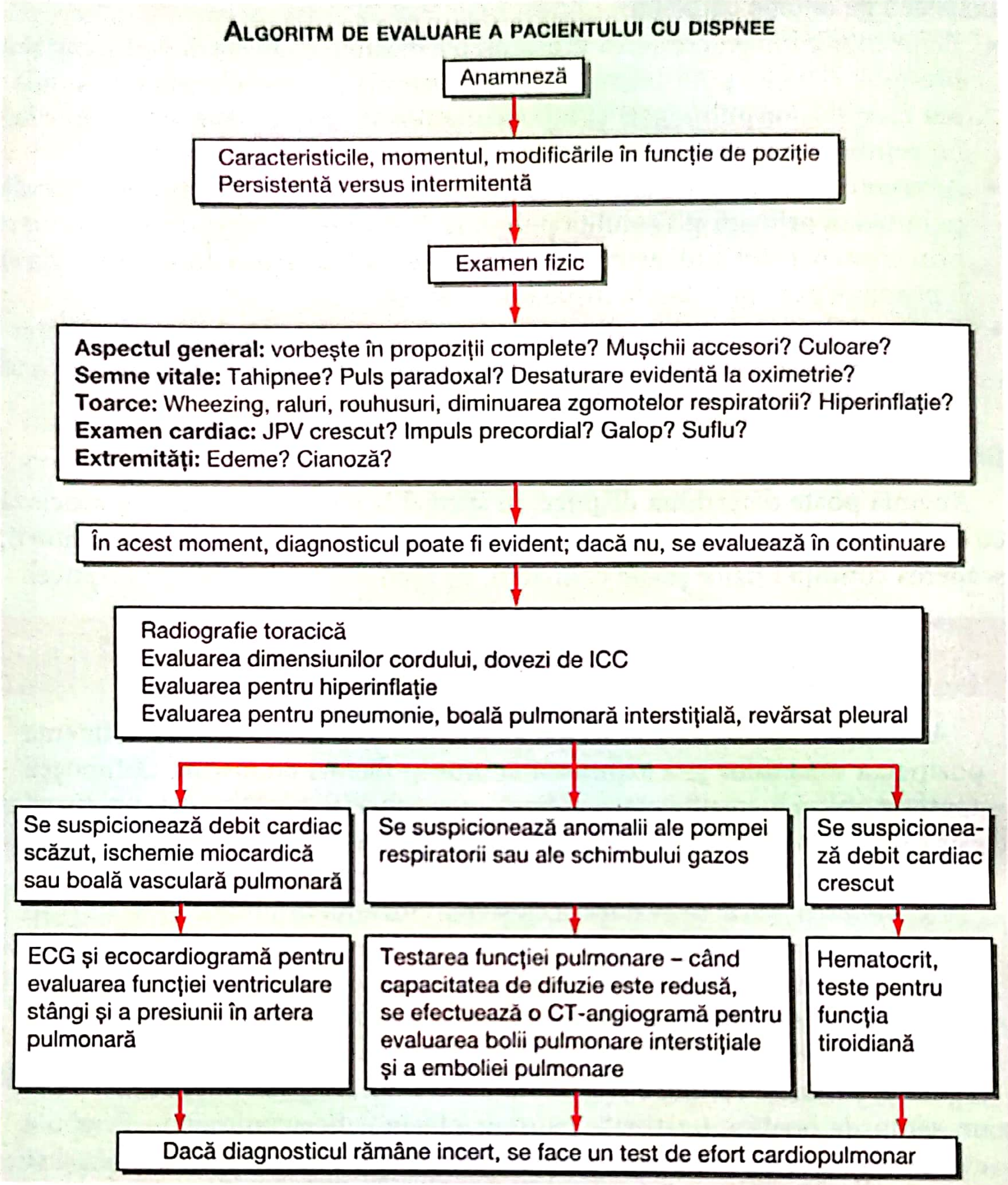


FIGURA 39-1 Un algoritm de evaluare a unui pacient cu dispnee. ICC, insuficiență cardiacă congestivă; ECG, electrocardiogramă; JVP, puls venos jugular. (Adaptat după R. M. Schwartzsein, D. Feller-Kopman, în *Primary Cardiology*, 2nd ed. E. Braunwald, L. Goldman (eds.): Philadelphia Saunders, 2003.)

Edemul pulmonar

Edemul pulmonar cardiogen este cauzat de anomalii cardiace care produc presiunea venoasă pulmonară ducând la edem interstițial; în cazul unor presiuni mai mari, apar edemul alveolar și revărsatul pleural. Simptomele sunt dispneea de efort și ortopneea. Examenul fizic evidențiază galop S3, presiune venoasă jugulară crescută și edem periferic. Radiografia pulmonară arată încărcare vasculară în zonele superioare ale plămânilor; pe măsura agravării, radiografiile toracice evidențiază opacități alveolare perihilare care progresează către anomalii parenchimatoase difuze.

Edemul pulmonar necardiogen se asociază cu afectarea mucoasei capilarelor pulmonare. Hipoxemia este legată de șuntul intrapulmonar; se observă scăderea complianței pulmonare. Manifestările clinice variază de la dispnee ușoară la

insuficienţă respiratorie gravă. Presiunea intracardiacă este de obicei normală. Cauzele edemului necardiogen sunt: leziunea directă (de exemplu, aspiraţia unui corp străin, inhalarea de fum, pneumonia, intoxicaţia cu oxigen sau traumatismul toracic), leziuni indirecte (de exemplu, sepsis, pancreatită şi reacţii de leucoaglutinare) sau cauze vasculare pulmonare (de exemplu, altitudine înaltă şi edem pulmonar neurogen). Tipic, radiografia toracică evidenţiază cord de dimensiuni normale şi infiltrate alveolare difuze; revărsatul pleural este atipic. Hipoxia din edemul pulmonar necardiogen necesită oxigenoterapie.

Pentru mai multe informaţii, vezi Schwartzsein R. M.: Dyspnea, cap. 33, p. 277, în HPIM-18.

CAPITOLUL 40
Cianoza

Coloraţia albăstruie a pielii şi/sau a mucoaselor este de obicei cauzată de creşterea cantităţii de hemoglobină redusă [> 4 g/dL)] în vasele capilare. De obicei, este mai evidentă la nivelul buzelor, al patului unghial, al urechii şi al eminenţelor tenare.

CIANOZA CENTRALĂ

Este rezultatul reducerii saturaţiei arteriale în oxigen sau al prezenţei hemoglobinei anormale; de obicei devine evidentă când saturaţia arterială este ≤ 85%, sau ≤ 75% la persoanele cu pielea închisă la culoare.

1. *Disfuncţia pulmonară*: hipoventilaţie alveolară sau afectarea difuziei oxigenului; mai frecventă în pneumonie, edem pulmonar şi boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC); în BPOC cu cianoză este prezentă frecvent policitemia.
2. *Şuntare vasculară anatomică*: şuntarea sângelui venos sistemic în circulaţia arterială se asociază cu boli cardiace congenitale sau fistula pulmonară AV.
3. *Reducerea O_2 inspirat*: cianoza poate apărea în cazul ascensiunilor la > 4 000 m (> 13 000 ft).
4. *Prezenţa de hemoglobine anormale*: methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia şi hemoglobine mutante cu afinitate scăzută pentru oxigen (vezi Cap. 104, HPIM-18).

CIANOZA PERIFERICĂ

Cianoza periferică apare în cazul saturaţiei arteriale normale în O_2 cu creşterea extracţiei de O_2 din sângele capilar cauzată de scăderea localizată a fluxului sangvin. Factorii contributori sunt vasoconstricţia din cauza expunerii la rece, scăderea debitului cardiac (de exemplu, în şoc, Cap. 12), insuficienţa cardiacă

TABELUL 40-1 CAUZELE CIANOZEI

Cianoza centrală
Saturația arterială cu oxigen scăzută
Presiune atmosferică scăzută – altitudine mare
Disfuncție pulmonară
Hipoventilație alveolară
Discordanță între ventilație și perfuzia pulmonară (perfuzia alveolelor hipoventilate)
Tulburarea difuziunii oxigenului
Șunturi anatomice
Anumite tipuri de malformații cardiace congenitale
Fistule pulmonare arteriovenoase
Multiple șunturi mici intrapulmonare
Hemoglobină cu afinitate scăzută pentru oxigen
Hemoglobine anormale
Methemoglobinemia – ereditară sau dobândită
Sulfhemoglobinemia – dobândită
Carboxihemoglobinemia (nu este o adevărată cianoză)
Cianoza periferică
Debit cardiac scăzut
Expunere la frig
Redistribuția fluxului sangvin din extremități
Obstrucție arterială
Obstrucție venoasă

(Cap. 133) și boala arterială periferică (Cap. 135) cu obstrucție arterială sau vasopresoare (Tabelul 40-1). Hipertensiunea venoasă locală (de exemplu, tromboflebita) sau centrală (de exemplu, pericardita constrictivă) intensifică cianoza.

ABORDAREA PACIENTULUI **Cianoza**

- Se pun întrebări despre duratață (cianoza prezentă de la naștere sugerează o malformație cardiacă congenitală) și posibilă expunere (la medicamente sau substanțe chimice care pot produce tipuri anormale de hemoglobină).
- Diferențierea clinică a cianozei centrale față de cea periferică prin examinarea paturilor unghiale, a buzelor și a mucoaselor. Cianoza periferică este mai intensă la nivelul patului unghial și va dispărea prin încălzirea ușoară a extremităților.
- Se verifică prezența sau absența hipocratismului digital, adică mărirea selectivă a segmentului distal al degetelor mâinilor și picioarelor, din

cauza proliferării țesutului conjunctiv. Hipocratismul poate fi congenital, idiopatic sau dobândit, în asociere cu cancerul pulmonar, endocardita infecțioasă, bronșiectazia sau ciroza hepatică. Combinația cianoză-hipocratism digital este frecventă în bolile cardiace congenitale și ocazional în bolile pulmonare (abces pulmonar, șunturi pulmonare AV, dar *nu* apare în boala pulmonară obstructivă necomplicată.

- Se examinează toracele pentru evidențierea bolii pulmonare, a edemului pulmonar sau a suflurilor asociate cu boala cardiacă congenitală.
- Dacă cianoza este localizată la o extremitate se evaluează pacientul pentru obstrucția vasculară periferică.
- Se obțin gazele arteriale sangvine pentru măsurarea saturației în oxigen. Se repetă în timp ce pacientul inspiră O_2 100%; dacă saturația nu crește > 95%, este posibilă șuntarea intravasculară a sângelui ocolind plămânii (de exemplu, șunt intracardiac dreapta-stânga).
- Se verifică prezența hemoglobinelor anormale (de exemplu, electroforeza hemoglobinei, spectroscopie, măsurarea nivelului methemoglobinei).

Pentru mai multe informații, vezi Loscalzo J.: Hypoxia and Cyanosis, cap. 35, p. 287, în HPIM-18.

CAPITOLUL 41
Tusea și hemoptizia

TUSEA

ETIOLOGIE

Tusea acută, definită ca tuse cu durată < 21 de zile, este de obicei asociată cu infecția respiratorie, aspirația sau inhalația de stimuli iritanți aerienei. Tusea subacută (prezentă 3-8 săptămâni) este adesea cauzată de o inflamație persistentă (episod de traheobronșită). Tusea cronică (durata > 8 săptămâni) poate fi cauzată de mai multe boli pulmonare și cardiace. Bronșita cronică legată de fumat este o cauză comună. Dacă radiografia toracică și examinarea fizică sunt necaracteristice, alte cauze comune ale tusei cronice sunt: astmul bronșic varianta cu tuse, boala de reflux gastroesofagian (BRGE), hipersecreția nazală asociată cu o boală sinusală și medicamente [de exemplu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)]. De asemenea, iritarea timpanului și bronșita eozinofilică cronică sunt alte cauze de tuse cronică cu radiografie toracică normală. Tusea infecțioasă predispune la infecții respiratorii grave din cauza dificultății eliminării secrețiilor din căile respiratorii inferioare; potcontribuiși secrețiile respiratorii anormale (de exemplu, în bronșiectazie) sau traheomalacia. Slăbiciunea și durerea limitată la nivelul mușchilor abdominali sau intercostali pot determina, de asemenea, o tuse ineficientă.

EVALUARE CLINICĂ

Aspectele anamnestice importante sunt: declanşatorii tusei, determinanţii creşterii sau ai descreşterii intensităţii tusei şi ai producţiei de spută. Trebuie evaluate simptomele bolii nazofaringiene, inclusiv hipersecreţia post-nazală, strănutul şi rinoreea. BRGE este sugerată de pirozis, voce răguşită şi eructaţii frecvente. Astmul bronşic cu tuse este sugerat de observarea relaţiei dintre debutul tusei şi agenţii declanşatori ai astmului. Administrarea inhibitorilor ECA, dar nu şi blocantele receptorilor angiotensinei, pot cauza tuse mult timp după iniţierea tratamentului.

La examinarea fizică, trebuie evaluate semnele de boală cardiopulmonară (zgomote pulmonare, degete hipocratice), căile nazale, peretele faringian posterior, canalele auditive şi membranele timpanice.

Evaluarea de laborator include în primul rând radiografia toracică. Spirometria cu bronhodilatator este utilă în obstrucţia respiratorie reversibilă. Dacă rezultatele spirometriei sunt normale, se efectuează testul de provocare cu metacolină pentru astmul bronşic. Sputa este examinată pentru detectarea bacteriilor şi posibil a micobacteriilor. Examenul citologic poate evidenţia prezenţa de celule maligne în cancerul pulmonar sau de eozinofilie în bronşita eozinofilică. Determinarea pH-ului esofagian este utilă pentru diagnosticul BRGE. La pacienţii cu radiografie toracică normală, dar a căror stare nu se ameliorează în urma tratamentului se recomandă CT toracică. Evaluarea hemoptiziei este discutată mai jos.

TRATAMENT — Tusea cronică

La pacientul cu tuse cronică şi radiografie pulmonară normală, tratamentul empiric este direcţionat către cea mai posibilă cauză pe baza anamnezei şi a examinării clinice. Dacă acest tratament adresat uneia dintre cauzele empirice eşuează, trebuie luată în considerare o etiologie alternativă. Tratamentul hipersecreţiei post-nazale include antihistaminice, corticosteroizi nazali şi/sau antibiotice. Pentru BRGE se administrează antiacide, antihistaminice tip 2 sau inhibitori ai pompei de protoni. Astmul cu tuse se tratează cu glucocorticoizi şi beta-agonişti pe cale inhalatorie (dacă este necesar). Bronşita eozinofilică cronică este tratată cu glucocorticoizi pe cale inhalatorie. La pacienţii care primesc IECA, medicamentul trebuie întrerupt cel puţin o lună. Tratamentul simptomatic al tusei poate include un narcotic de tipul codeinei; efectele secundare ale acestuia sunt somnolenţa, constipaţia şi dependenţa. Dextrometorfanul şi benzonatatul au mai puţin efecte secundare, dar şi eficacitatea este mai redusă.

HEMOPTIZIA

ETIOLOGIE

Hemoptizia, expectorarea de sânge din tractul respirator, trebuie diferenţiată de expectorarea de sânge cu origine în nazofaringe sau tractul gastrointestinal. Bronşita acută este cea mai comună cauză de hemoptizie în SUA; în lume, tuberculoza este cauza principală.

Hemoptizia cu originea în alveole este denumită hemoragie alveolară difuză (DAH) şi poate fi cauzată de boli inflamatorii: granulomatoza Wegener, lupusul

eritematos sistemic și boala Goodpasture. În primele 100 de zile după un transplant de măduvă hematopoietică, DAH inflamatorie poate produce hipoxemia gravă. De obicei, DAH neinflamatorie este cauzată de leziuni de inhalație prin expunerea la toxice (de exemplu, inhalarea de fum sau de cocaină).

Cel mai frecvent, hemoptizia își are originea în bronhiile mici și medii. Întrucât sursa sângerării este de obicei în arterele bronșice, există riscul unei pierderi rapide de sânge. Hemoptizia cu sursă respiratorie este adesea cauzată de o bronșită bacteriană sau virală. Pacienții cu bronșiectazie prezintă un risc crescut de hemoptizie. Pneumonia poate produce hemoptizie, în special dacă apare cavitația (de exemplu, tuberculoza) și/sau pneumonia necrotizantă (de exemplu, *Klebsiella pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*). Paragonimiaza, o infestație helmintică frecventă în Asia de Sud-Est și China, poate produce hemoptizie și trebuie diferențiată de tuberculoză. Deși doar 10% dintre pacienții cu cancer pulmonar prezintă hemoptizie la momentul diagnosticului, cancerele dezvoltate la nivelul căilor aeriene centrale (de exemplu, carcinomul cu celule scuamoase, carcinomul cu celule mici și tumorile carcinoide) cauzează adesea hemoptizie. Cancerele care metastazează în plămâni produc mai rar hemoptizia.

Sursele pulmonare vasculare de hemoptizie includ insuficiența cardiacă congestivă, care de obicei produce o spută spumoasă, de culoare roz. Alte cauze pot fi embolia pulmonară cu infarct și malformațiile arteriovenoase pulmonare.

EVALUARE CLINICĂ

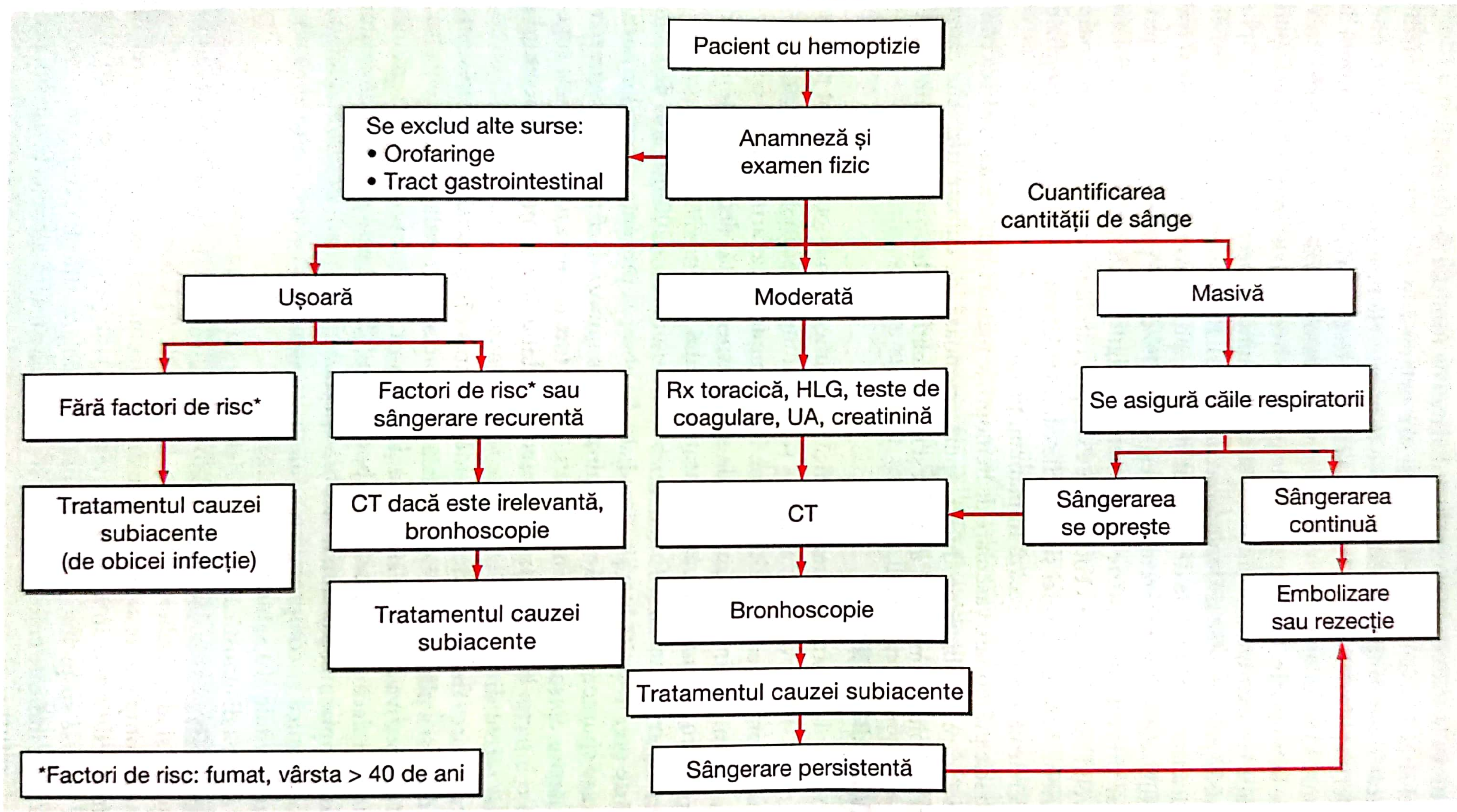
Abordările pentru evaluarea clinică și tratamentul hemoptiziei sunt prezentate în Fig. 41-1. Anamneza trebuie să determine dacă sursa sângerării este în tractul respirator sau are altă origine (de exemplu, nazofaringe, tract GI superior). Trebuie estimată cantitatea de sânge expectorată, deoarece este importantă pentru urgența evaluării și a tratamentului.

Hemoptizia masivă, definită variabil ca eliminarea a 200-600 mL de sânge în 24 de ore, necesită îngrijire imediată. Se observă prezența secrețiilor purulente sau spumoase. Trebuie determinat din anamneză dacă pacientul a prezentat anterior episoade de hemoptizie și dacă a fumat. Febra sau frisoanele sugerează o infecție bacteriană; de asemenea, trebuie determinat dacă pacientul a inhalat recent droguri ilicite sau alte substanțe toxice.

Examinarea fizică trebuie să includă evaluarea căilor nazale pentru epistaxis, a cordului și a plămânilor. Edemul la nivelul picioarelor indică insuficiență cardiacă congestivă dacă este simetrică și tromboză venoasă profundă cu embolie pulmonară dacă este asimetric. Hipocratismul digital este un semn indicator pentru neoplasmul pulmonar sau bronșiectazia. Informații despre stabilitatea hemodinamică și compromiterea funcției respiratorii se obțin prin evaluarea semnelor vitale și a saturației de oxigen.

Evaluarea diagnostică a hemoptiziei începe cu radiografia toracică. CT toracică este utilă pentru diagnosticul bronșiectaziei, al pneumoniei, al cancerului pulmonar și al emboliei pulmonare. Examenele de laborator includ hemoleucograma completă, testele de coagulare; se efectuează teste funcționale renale și sumarul de urină, în asociere cu teste sangvine pentru ANCA, anti-GBM și ANA dacă se suspicionează o hemoragie alveolară difuză. Când este prezentă sputa, sunt indicate colorația Gram și pentru bacili acid-alcoolo-rezistenți, precum și culturi.

Bronhoscopia este adesea necesară pentru a completa evaluarea. În hemoptizia masivă se recomandă bronhoscopia rigidă.



FIGURS 41-1 Algoritm pentru evaluarea hemoptiziei. CT, tomografie computerizată, HLG, hemoleucogramă; Rx, radiografie toracică; UA, sumar de urină. (După Kritek P. și Fanta C.: HPIM-18.)

TRATAMENT **Hemoptizia**

Așa cum se observă în Fig. 41-1, hemoptizia masivă necesită intubație endotraheală și ventilație mecanică pentru a stabiliza căile respiratorii. Dacă sursa sângerării poate fi identificată, se realizează izolarea plămânului afectat cu un blocant endobronșic sau cu tuburi endotraheale speciale cu două canale. Pacientul trebuie poziționat cu zona care sângerează în jos. Dacă sângerarea persistă poate fi benefică embolizarea arterei bronșice la angiografie; totuși, riscul de embolizare a arterei spinale este un eveniment secundar potențial foarte important. În ultimă instanță, se poate efectua rezecția chirurgicală pentru a opri sângerarea. Tusea trebuie tratată cu narcotice.

Pentru mai multe informații, vezi Kritek P., Fanta C.: Cough and Hemoptysis, Cap. 34, p. 282, în HPIM-18.

CAPITOLUL 42
Edemul

DEFINIȚIE

Edemul se definește ca o creștere semnificativă a volumului lichidului interstițial. Fluidul edematos este un transsudat plasmatic care se acumulează când deplasarea lichidului din spațiul vascular în cel interstițial este favorizată de diferențele de presiune. Deoarece edemul generalizat la adult reflectă un câștig ≥ 3 litri, este necesară retenția renală de sare și apă pentru ca edemul să apară. Distribuția edemului este un ghid important pentru aflarea cauzei.

Edemul localizat

Este limitat la un anumit organ sau pat vascular; este ușor de deosebit de edemul generalizat. Edemul localiza la un membru este cauzat de o obstrucție venoasă sau limfatică (de exemplu, tromboză venoasă profundă, obstrucție tumorală, limfedem primitiv). De asemenea, poate apărea edemul de stază a membrului inferior paralizat. Reacțiile alergice („angioedemul") și obstrucția venei cave superioare sunt cauze de edem facial localizat. Edemul bilateral al membrelor inferioare poate avea cauze localizate (de exemplu, obstrucția venei cave inferioare, compresie din cauza ascitei, tumoră abdominală) și hidrotoraxul (lichid în spațiul pleural) se pot prezenta ca edem localizate izolat, din cauza unei inflamații sau a unui neoplasm.

Edemul generalizat

Edemul generalizat reprezintă tumefierea țesuturilor moi din toate (sau aproape toate) zonele corpului. Edemul bilateral al membrelor inferioare, mai pronunțat după menținerea poziției verticale mai multe ore, și edemul pulmonar sunt, de obicei, de origine cardiacă. Edemul periorbital observat la trezirea din somn este cauzat de o boală renală și tulburarea excreției de Na. Ascita,

edemul extremităţilor inferioare şi al scrotului apar frecvent în ciroză, sindrom nefrotic sau ICC.

În *ICC*, scăderea debitului cardiac şi a umplerii arteriale determină scăderea perfuziei renale şi creşterea presiunii venoase, rezultând retenţie renală de Na din cauza vasoconstricţiei renale, a redistribuirii fluxului sangvin intrarenal, a efectelor directe de retenţie a Na ale norepinefrinei şi angiotensinei II şi a hiperaldosteronismului secundar.

În *ciroză*, şunturile arteriovenoase şi vasodilataţia periferică scad perfuzia renală, determinând retenţia de Na. Ascita din cauza creşterii rezistenţei vasculare intrahepatice produce hipertensiune portală. Ca şi în insuficienţa cardiacă, efectele excesului de norepinefrină, angiotensină II şi aldosteron intrarenal şi circulant duc la retenţia renală de Na şi la agravarea edemului. Reducerea albuminei serice şi creşterea presiunii intrabdominale favorizează, de asemenea, edemul membrelor inferioare.

În *insuficienţa renală* acută sau cronică, edemul apare dacă aportul de Na depăşeşte capacitatea de excreţie renală, secundar scăderii marcante a filtrării glomerulare. Hipoalbuminemia severă [< 25 g/dL (2,5 g/dL)] de orice cauză (de exemplu, sindrom nefrotic, deficienţe nutriţionale, hepatopatie cronică)

TABELUL 42-1 MEDICAMENTE ASOCIATE CU PRODUCEREA EDEMULUI
Antiinflamatoare nesteroidiene
Medicamente antihipertensive
Vasodilatatoare directe arteriale/arteriolare
Hidralazină
Clonidină
Metildopa
Guanetidină
Minoxidil
Blocante ale canalelor de calciu
Antagonişti α-adrenergici
Tiazolidindione
Hormoni steroizi
Glucocorticoizi
Steroizi anabolizanţi
Estrogeni
Progesteron
Ciclosporină
Hormon de creştere
Imunoterapie
Interleukina 2
Anticorpi monoclonali OKT 3

Sursă: după G. M. Chertow, în E. Braunwald, L. Goldman (ed.): *Cardiology for the Primary Care Physician*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 2003.

scade presiunea oncotică plasmatică, favorizând transsudaţia fluidului în spaţiul interstiţial; scăderea volumului sangvin efectiv stimulează retenţia renală de Na şi cauzează edem.

Cauzele mai rare de edem generalizat sunt: *edemul idiopatic*, un sindrom de câştig recurent rapid în greutate şi edem la femeile de vârstă reproductivă; *hipotiroidismul*, în care mixedemul este localizat în zonele pretibiale; *medicamente* (Tabel 42-1).

TRATAMENT **Edemul**

În primul rând, trebuie identificată şi tratată cauza subiacentă a edemului (Fig. 42-1).

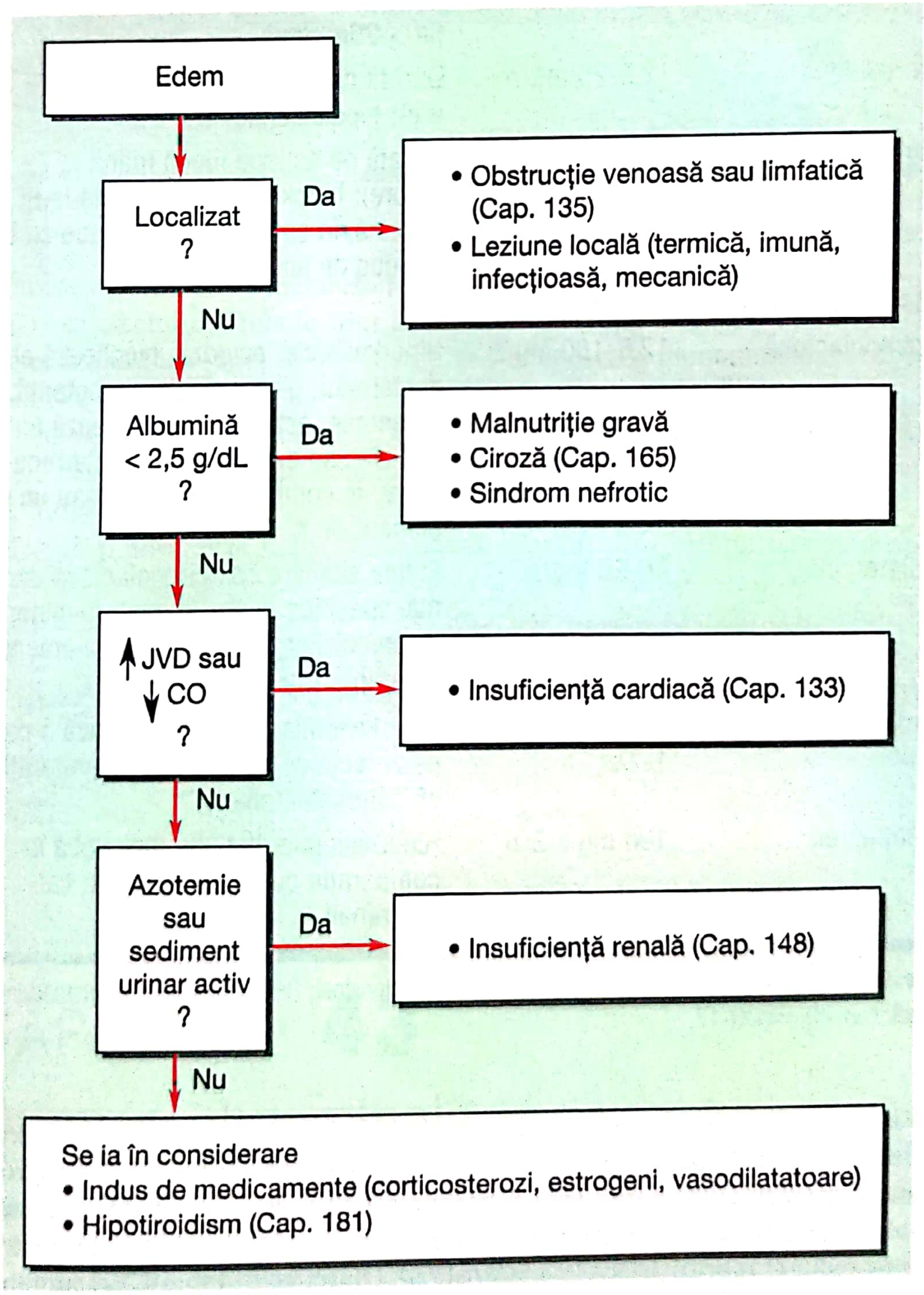


FIGURA 42-1 Abordare diagnostică pentru edem. DC, debit cardiac; JVD, distensie venoasă jugulară. (După Cap. 49, HMOM-17.)

TABELUL 42-2 DIURETICE PENTRU TRATAMENTUL EDEMULUI

Medicament	Doza uzuală	Observații
De ansă (se pot administra p.o. sau i.v.)		
Furosemid	20-120 mg x 1-2/zi	Acțiune scurtă; puternic; eficient la RFG scăzută
Bumetanid	0,5-2 mg x 1-2/zi	Absorbție orală mai bună comparativ cu furosemidul, dar durata de acțiune mai scurtă
Torsemid	20-200 mg/zi	Absorbție orală mai bună comparativ cu furosemidul, dar durata de acțiune mai lungă
Distale, cu creșterea eliminării de K		
Hidroclorotiazidă	12,5-25 mg/zi	Cauzează hipokaliemie; RFG trebuie să fie > 25mL/min
Clortalidonă	12,5-25 mg/zi	Durată de acțiune lungă (până la 72 de ore); hipokaliemie
Metolazon	1-5 mg/zi	Durată de acțiune lungă (până la 72 de ore); hipokaliemie; eficientă la RFG scăzută, în special în combinație cu un diuretic de ansă
Distale, economisitoare de K		
Spironolactonă	12,5-100 mg/zi	Hiperkaliemie; acidoză; blochează aldosteronul; ginecomastie, impotență, amenoree, acțiunea se instalează în 2-3 zile; se evită în insuficiența renală sau în combinație cu IECA sau un supliment de K
Eplerenonă	25-50 mg/zi	Efecte similare cu spironolactona dar mai specifice pentru receptorii mineralocorticoizilor; ginecomastia și amenoreea apar mai rar
Amilorid	5-10 mg x 1-2/zi	Hiperkaliemie; se administrează o dată pe zi; acțiune mai slabă în comparație cu spironolactona
Triamteren	100 mg x 2/zi	Hiperkaliemie; acțiune mai slabă în comparație cu spironolactona; calculi renali

Abrevieri: IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; RFG, rata de filtrare glomerulară.
Sursă: cap. 49, HMON-17.

Restricția dietetică de sodiu (< 500 mg/zi) previne apariția ulterioară a edemului. Repausul la pat crește răspunsul la restricția de sodiu în ICC și ciroză. Ciorapii medicinali și menținerea ridicată a membrului inferior afectat ajută la mobilizarea lichidului interstițial. În caz de hiponatremie severă (< 132 mmol/L), trebuie redus și aportul de apă (< 1 500 mL/zi). Diureticele (Tabel 42-2) sunt indicate pentru edemul periferic important, edemul pulmonar, ICC, restricție dietetică de Na inadecvată. Complicațiile sunt prezentate în Tabelul 42-3. Scăderea în greutate produsă de diuretice trebuie limitată la 1-1,5 kg/zi. Diureticele care

TABELUL 42-3 COMPLICAȚIILE DIURETICELOR

Frecvente	Rare
Depleția de volum	Nefrită interstițială (tiazide, furosemid)
Azotemie prerenală	Pancreatită (tiazide)
Depleția de potasiu	Surditate (diuretice de ansă)
Hiponatremie (tiazide)	Anemie, leucopenie, trombocitopenie (tiazide
Alcaloză metabolică	
Hipercolesterolemie	
Hiperglicemie (tiazide)	
Hiperkaliemie (economisitoare de K)	
Hipomagneziemie	
Hiperuricemie	
Hipercalcemie (tiazide)	
Tulburări GI	
Rash (tiazide)	

Sursă: cap. 49, HMOM-17.

economisesc potasiul sau metalazona pot fi asociate cu diureticele de ansă pentru mărirea efectului. Trebuie știut că edemul intestinal afectează absorbția de diuretice orale și le reduce eficacitatea. Când se ajunge la greutatea dorită, doza de diuretice trebuie redusă.

În ICC (Cap. 133) trebuie să se evite hiperdiureza deoarece poate produce scăderea debitului cardiac și azotemia prerenală; de asemenea, se evită hipokaliemia indusă de diuretice deoarece predispune la intoxicație digitalică.

În ciroză și alte cauze hepatice de edem, diureticul de elecție este spironolactona, dar aceasta poate produce acidoză și hiperkaliemie. Pot fi asociate tiazide sau doze mici de diuretice de ansă. Totuși, poate apărea insuficiență renală din cauza depleței de volum. Creșterea diurezei poate determina hiponatremie, hipokaliemie și alcaloză care agravează encefalopatia hepatică (Cap. 165).

Pentru mai multe informații, vezi Braunwald E., Loscalzo J.: Edema, cap. 36, p. 290, în HPIM-18.

CAPITOLUL 43
Durerea abdominală

Durerea abdominală are numeroase cauze, de la afecțiuni acute care pun viața pacientului în pericol la tulburări funcționale cronice și boli ale diverselor sisteme de organe. Diagnosticul durerii acute necesită evaluarea rapidă a cauzelor posibile și inițierea promptă a tratamentului adecvat. O abordare mai detaliată și mai de durată se poate aplica în cazurile mai puțin acute. În Tabelul 43-1 sunt prezentate cauzele frecvente ale durerii abdominale.

TABELUL 43-1 CAUZELE FRECVENTE ALE DURERII ABDOMINALE

Inflamaţia mucoasei şi a muscularei viscerelor cavitare: boală peptică (ulcer, eroziuni, inflamaţie), gastrită hemoragică, refluxul gastroesofagian, apendicita, diverticulita, colicistita, colangita, boala inflamatorie intestinală (colita ulcerativă, boala Crohn), gastroenterita infecţioasă, limfadenita mezenterică, colita, cistita sau pielonefrita.
Distensia sau spasmul visceral: obstrucţie intestinală (aderenţe, tumori, invaginaţie), obstrucţia apendiceală cu apendicită, strangularea herniei, sindromul de colon iritabil (hipertrofie şi spasm muscular), obstrucţie biliară acută, obstrucţie de canal pancreatic (pancreatită cronică, calcul), obstrucţie uretrală (calculi renali, cheag sangvin) sau de trompe uterine (sarcină tubară).
Afecţiuni viscerale: boala tromboembolică mezenterică (arterială sau venoasă), disecţia sau ruptura arterială (anevrism de aortă), ocluzie prin presiune externă sau torsiune (valvulus, hernie, tumoră, aderenţe), hemoglobinopatii (în special siclemia).
Distensia sau inflamarea suprafeţelor viscerale: capsula hepatică (hepatită, hemoragie, tumoră, sindrom Budd-Chiari, sindrom Fitz-Hugh-Curtis), capsula renală (tumoră, infecţie, infarct, ocluzie venoasă), capsula splenică (hemoragie, abces, infarct), pancreas (pancreatită, pseudochist, abces, inflamaţie), ovariană (hemoragie chistică, sarcină ectopică, abces).
Inflamaţia peritoneului: infecţie bacteriană (viscer perforat, boală inflamatorie pelviană, ascită infectată), infarct intestinal, iritaţie chimică, pancreatită, viscer perforat (în special stomacul şi duodenul), inflamaţie reactivă (abces de vecinătate, diverticulită, infecţie sau inflamaţie pleuropulmonră), serozită (boală vasculară de colagen, febra familială mediteraneeană), ovulaţie (mittelschmerz).
Afecţiuni ale peretelui abdominal: traumatism, hernie, inflamaţie sau infecţie musculară, hematom (traumatism, tratament anticoagulant), tracţiunea mezenterului (de exemplu, aderenţe).
Toxine: intoxicaţie cu plumb, înţepătura păianjenului Văduva-neagră
Tulburări metabolice: uremie, citoacidoză (diabetică, alcoolică), criză addisoniană, porfiria, angioedemul (deficienţa de esterază C1), sevrajul la narcotice.
Afecţiuni neurologice: zona zoster, tabes dorsalis, cauzalgia, compresia sau inflamaţia rădăcinilor nervoase spinale (de exemplu, artrita, hernie de disc, tumoră, abces), psihogenă.
Durere reflexă: de la inimă, plămâni, esofag, organe genitale (de exemplu, ischemia cardiacă, pneumonia, pneumotoraxul, embolia pulmonară, esofagita, spasmul esofagian, ruptura de esofag.

Anamneză: anamneza are importanță diagnostică esențială. Examenul fizic poate fi irelevant sau derutant, iar testele de laborator și radiologice pot fi întârziate și nefolositoare.

CARACTERISTICI ALE DURERII ABDOMINALE

Durata și pattern: oferă indicii pentru natura și severitatea durerii, deși, ocazional, criza abdominală acută poate fi insidioasă sau poate apărea pe fondul unei dureri cronice.

Tipul și localizarea: furnizează informații despre natura bolii. *Durerea viscerală* (cauzată de distensia unui viscer cavitar) este slab localizată și adesea percepută pe linia mediană. Durerea intestinală are tendința să fie sub formă de crampă; când își are originea proximal de valva ileocecală se localizează supra- sau periombilical. Durerea de origine colonică este percepută în hipogastru și cadranele inferioare. Durerea cauzată de obstrucția biliară sau uretrală determină pacientul să se agite. *Durerea somatică* (din cauza inflamației peritoneului) este de obicei ascuțită și mai precis localizată (de exemplu, apendicita acută, distensia capsulei ficatului, a rinichiului sau a splinei), exacerbată de mișcare, ceea ce determină pacientului să nu-și schimbe poziția. Poate fi util pattern-ul de iradiere: în umărul drept (origine hepatobiliară), în umărul stâng (splenică), zona mijlocie a spatelui (pancreatică), în flanc (tract urinar proximal), zona inghinală (tract urinar distal sau genital).

Factori care precipită sau ameliorează durerea: relația durerii cu mesele (de exemplu, boli ale tractului GI superior; biliare, pancreatice, boala ischemică intestinală), defecația (colorectală), urinare (colorectală sau genitourinară), respirația (pleuropulmonară, hepatobiliară), poziția (pancreatică, reflux gastroesofagian, musculoscheletică), medicația sau alimente specifice (tulburări de motilitate, intoleranță la alimente, reflux gastroesofagian, porfirie, insuficiență adrenaliană, cetoacidoză, toxine), ciclul menstrual/menarha (tuboovariană, endometrială, inclusiv endometrioză), efortul (ischemie coronariană/intestinală, musculoscheletică) și stresul (tulburări de motilitate, dispneea nonnucleară, sindromul de colon iritabil).

Simptome asociate: febră/frisoane (infecții, boli inflamatorii, infarct), scăderea în greutate (tumoră, boală inflamatorie, malabsorbție, ischemie), greață/vărsături (obstrucție, infecție, boală inflamatorie, tulburări metabolice), disfagie/odinofagie (esofagiană), senzație de sațietate timpurie (gastrică), hematemeză (esofagiană, gastrică, duodenală), constipație (colorectală, perianală, genitourinară), icter (hepatobiliară, hemolitică), diareea (boală inflamatorie, infecție, malabsorbție, tumoră secretorie, ischemia, genitourinară), hematochezia (colorectală sau, rareori, urinară), boli cutanate/articulare/oculare (boală inflamatorie, infecție bacteriană sau virală).

Factorie predispozanți: antecedente heredocolaterale (boală inflamatorie, tumori, pancreatită), hipertensiune arterială și boală aterosclerotică

(ischemie), diabet zaharat (tulburări de motilitate, cetoacidoză), boli de țesut conjunctiv (tulburări de motilitate, serozite), depresie (tulburări de motilitate, tumori), fumatul (ischemia), oprirea recentă a fumatului (boală inflamatorie), consumul de alcool (tulburări de motilitate, boli hepatobiliare, pancreatice, gastrită, ulcer gastroduodenal).

Examinarea fizică: *evaluarea abdomenului* – pentru un traumatism sau intervenţie chirurgicală anterioară traumatism recurent; distensia abdominală, fluid sau aer; sensibilitate directă, de rebound sau reflexă; dimensiunile ficatului și ale splinei; mase, zgomote, modificarea sunetelor abdominale, hernii, mase arteriale. *Examinare generală*: evaluarea instabilității hemodinamice, a tulburărilor acido-bazice, a deficiențelor nutriționale, a coagulopatiilor, a bolii ocluzive arteriale, a stigmatelor bolii hepatice, a disfuncției cardiace, a limfadenopatiei și a leziunilor cutanate.

Examene de rutină radiologice și de laborator: alegerea depinde de fiecare caz clinic (în special severitatea durerii, rapiditatea debutului) și include hemoleucograma completă, electroliții serici, parametrii coagulării, glicemia și teste biochimice funcționale hepatice, pancreatice și renale; radiografia toracică determină prezența bolilor cardiace, pulmonare, mediastinale și pleurale; electrocardiograma este utilă în excluderea durerii reflexe de origine cardiacă; radiografia abdominală simplă pentru a evalua deplasarea colonului, distensia intestinală, aerul liber peritoneal, dimensiunile ficatului și calcificările abdominale (de exemplu, calculii biliari și renali, pancreatita cronică).

Examene speciale: acestea includ ecografia (pentru a vizualiza canalele biliare, vezicula biliară, ficatul, pancreasul și rinichii); CT pentru a identifica tumorile, abcesele, dovezile de inflamație (îngroșarea peretelui intestinal, limfadenopatie), anevrismul de aortă; radiografie cu contrast cu bariu (bariu administrat oral, radiografii seriate de tract GI superior, clismă cu bariu); endoscopie de tract GI superior, sigmoidoscopie sau colonoscopie; colangiografie (endoscopică, percutantă sau via RMN), angiografie (directă sau via CT sau RMN) și scanarea cu radionuclizi. În anumite cazuri, pot fi necesare biopsia percutantă, laparoscopia și laparotomia exploratorie.

DURERE ABDOMINALĂ ACUTĂ, CATASTROFICĂ

Este o durere abdominală intensă, cu debut acut sau durere asociată cu sincopă, hipotensiune arterială sau stare generală alterată care necesită evaluarea rapidă. Se iau în considerare obstrucția, perforația sau ruptura unui viscer cavitar; disecția sau ruptura unui vas sangvin major (în special anevrismul de aortă); ulcerații; sepsis abdominal; cetoacidoza și criza renală.

ANAMNEZA ȘI EXAMINAREA FIZICĂ

Caracteristicile anamnestice importante sunt: vârsta; ora de debut a durerii; activitatea pacientului în momentul apariției durerii; localizarea și caracterul durerii; iradierea durerii; prezența unor simptome, asociate ca: greața, vărsăturile sau anorexia; modificarea în timp; modificările defecației și istoricul menstrual. Examenul fizic trebuie să se concentreze pe aspectul general a pacientului

[pacient agitat (calcul uretral) versus nemişcat (peritonită, perforaţie)], poziţia (un pacient care stă aplecat poate avea pancreatită sau perforaţie gastrică), prezenţa febrei sau a hipotermiei, hiperventilaţia, cianoza, zgomote peristaltice, sensibilitatea abdominală directă sau de rebound, masă abdominală pulsatilă, ascită, sângerare rectală, durere rectală sau pelviană şi dovezi de coagulopatie. Examenele de laborator utile sunt: hematocritul (poate fi normal în caz de hemoragie acută sau eronat de mare în caz de deshidratare), HLG cu numărare diferenţială, gaze sangvine arteriale, electroliţi serici, uree, creatinină, glicemie, lipază sau amilază şi analiza urinei. La femeile de vârstă reproductivă se face un test de sarcină. Examenele radiologice trebuie să includă radiografia simplă a abdomenului în ortostatism şi în clinostatism (în decubit lateral stâng dacă pacientul nu poate sta în ortostatism) pentru a evalua calibrul intestinului şi prezenţa de aer liber peritoneal; radiografie laterală „cross-table" pentru a evalua diametrul aortei; CT (când este disponibilă) pentru a detecta perforaţia intestinală, inflamaţia, infarctul unui organ solid, sângerare retroperitoneală, abces sau tumoră. Paracenteza abdominală (sau lavajul peritoneal în caz de traumatism) poate detecta hemoragia sau peritonita. Ecografia abdominală (dacă este disponibilă) evidenţiază abcesele, colecistita, obstrucţia biliară sau uretrală, sau hematoamele şi este utilizată pentru determinarea diametrului aortei.

STRATEGII DE DIAGNOSTIC

Decizia iniţială se bazează pe statusul hemodinamic stabil al pacientului. Dacă acesta nu este stabil, trebuie suspectat un eveniment vascular grav, de exemplu un anevrism abdominal rupt. Acest pacient primeşte o resuscitare limitată şi este supus imediat unei explorări chirurgicale. Dacă pacientul este stabil hemodinamic, următorul pas este determinarea rigidităţii abdomenului, care în majoritatea cazurilor este produsă de perforaţie sau obstrucţie. În general, diagnosticul se poate pune pe baza unei radiografii abdominale simple sau toracice.

Dacă abdomenul nu este rigid, cauzele pot fi grupate în funcţie de modul de localizare a durerii (bine localizată sau difuz localizată).

În prezenţa unei dureri slab localizate, trebuie evaluată posibilitatea existenţei unui anevrism aortic. Dacă acesta este prezent, CT poate pune diagnosticul, dacă nu este prezent anevrismul de aortă, diagnosticul diferenţial implică apendicita precoce, obstrucţie precoce, ischemie mezenterică, boală inflamatorie intestinală, pancreatită şi tulburări metabolice.

Durerea localizată în epigastru poate avea origine cardiacă sau poate fi cauzată de inflamaţia sau perforaţia esofagiană, gastrită, ulcer gastroduodenal, colică biliară sau colicistită sau pancreatită. Durerea localizată în hipocondrul drept include aceleaşi afecţiuni plus pielonefrita sau nefrolitiaza, abcesul hepatic, abcesul subdiafragmatic, embolia pulmonară sau pneumonia, sau poate avea origine musculoscheletică.

Pentru durerea din hipocondrul stâng, originea poate fi infarctul sau ruptura de splină, splenomegalie, ulcer gastric sau peptic. Durerea în flancul drept poate fi cauzată de apendicită, diverticulul Meckel, boala Crohn, diverticulită, adenita mezenterică, hematomul rectal, sindroame febrile familiale, abcesul psoasului, abcesul sau leziunea de ovar, sarcina extrauterină, salpingita, uterolitiaza sau herpes zoster. Durerea în flancul stâng îşi are originea în diverticulită, neoplasm perforat sau alte afecţiuni menţionate anterior.

TRATAMENT **Durerea abdominală acută, catastrofică**

Prima prioritate pentru tratament este reprezentată de administrarea i.v. de lichide, corectarea tulburărilor acido-bazice grave şi evaluarea pentru necesitatea intervenţiei chirurgicale de urgenţă; supraveghere atentă cu reexaminări frecvente (când este posibil de acelaşi medic) este esenţială. Se tratează durerea; utilizarea analgezicelor narcotice este controversată. În mod tradiţional, analgezicele narcotice nu se administrează în timpul stabilirii diagnosticului şi a planului terapeutic, deoarece mascarea semnelor diagnostice întârzie aplicarea intervenţiei. Cu toate acestea, dovezile că narcoticele maschează efectiv diagnosticul nu sunt foarte clare.

Pentru mai multe informații, vezi Silen W.: Abdominal Pain, cap. 13, p. 108, în HPIM-18.

CAPITOLUL 44
Greața, vărsăturile și indigestia

GREAȚA ȘI VĂRSĂTURILE

Greaţa reprezintă senzaţia iminentă de a vărsa şi de obicei precede sau însoţeşte vărsăturile. *Vărsăturile* înseamnă eliminarea explozivă orală, forţată a conţinutului gastric. *Efortul de a vărsa* denotă contracţiile ritmice ale musculaturii, care preced vărsăturile. *Regurgitaţia* se referă la expulzia uşoară a conţinutului gastric în absenţa greţei şi a contracţiei muşchiului diafragm. *Ruminaţia* se referă la regurgitarea, remestecarea şi reînghiţirea alimentelor din stomac.

FIZIOPATOLOGIE

Conţinutul gastric este propulsat în esofag în momentul relaxării fundului gastric şi a sfincterului gastroesofagian urmată de creşterea rapidă a presiunii intraabdominale produsă prin contracţia musculaturii abdominale şi diafragmatice. Creşterea presiunii intratoracice determină deplasarea în continuare a conţinutului spre cavitatea bucală. Ridicarea reflexă a palatului moale şi închiderea glotei protejează nazofaringele şi traheea, completând actul de a vărsa. Actul de a vărsa este sub control a doi centri bulbari: centrul vomei şi zona declanşatoare chemoreceptoare. Activarea zonei declanşatoare chemoreceptoare determină impulsuri eferente spre centrul vomei, care la rândul său, iniţiază voma.

ETIOLOGIE

Greaţa şi vărsăturile sunt manifestări prezente în multe afecţiuni (Tabelul 44-1).

TABLE 44-1 CAUZELE GREȚEI ȘI ALE VĂRSĂTURILOR

Intraperitoneale	Extraperitoneale	Medicamente/tulburări metabolice
Boli obstructive	Boli cardiopulmonare	Medicamente
Obstrucția pilorică	Cardiomiopatii	Chimioterapia anticanceroasă
Obstrucția intestinului subțire	Infarctul miocardic	Antibiotice
Obstrucția colonului	Boli labirinitice	Antiaritmice cardiace
Sindromul de arteră mezenterică superioară	Răul de mișcare	Digoxin
Infecțiile enterice	Labirintita	Hipoglicemiante orale
Virale	Neoplasme	Boli endocrine/metabolice
Bacteriene	Boli intracerebrale	Sarcină
Boli inflamatorii	Neoplasme	Uremie
Colilitiaza	Hemoragie	Cetoacidoză
Pancreatita	Abces	Boli tiroidiene și paratiroidiene
Apendicita	Hidrocefalie	Insuficiență suprarenaliană
Hepatita	Boli psihice	Toxine
Alterarea funcției senzitivo-motorii	Anorexia și bulimia nervoasă	Insuficiență hepatică
Gastropareza	Depresia	Etanol
Pseudoobstrucția intestinală	Vărsături postoperatorii	
Reflexul gastroesofagian		
Greața cronică idiopatică		
Vărsături funcționale		
Sindromul vărsăturilor clinice		
Colica biliară		
Iradierea abdominală		

EVALUARE

Pentru punerea diagnosticului este utilă o anamneză atentă, care să includă istoricul medicamentelor administrate, momentul și caracteristicile vărsăturilor. De exemplu, vărsăturile care apar în special dimineața sunt caracteristice pentru sarcină, uremie și gastrită; vărsăturile cu reziduuri (fecaloide) implică obstrucție

intestinală distală sau fistulă gastrocolică; vărsăturile în jet sugerează creșterea presiunii intracraniene; vărsăturile care apar în timpul sau imediat după ingerarea de alimente pot avea cauze psihogene sau boala ulceroasă. Simptomele asociate pot fi, de asemenea, de ajutor: vertij și tinitus în boala Ménière, ameliorarea durerii abdominale după vărsătură în ulcerul peptic; și senzație de sațietate timpurie în gastropareză. Radiografia abdominală simplă poate sugera diagnosticul, așa cum se întâmplă în obstrucția intestinală. Radiografiile seriate ale tractului GI superior evaluează motilitatea tractului GI proximal, ca și mucoasa. Se pot efectua și alte teste, cum ar fi scanarea golirii gastrice (gastropareză diabetică) și CT cerebral.

COMPLICAȚII

Complicațiile vărsăturilor sunt: ruptura de esofag (sindromul Boerhaave), hematemeză prin ruptura mucoasei (sindromul Mallory-Weiss), deshidratarea, malnutriția, cariile și eroziunile dentare, alcaloza metabolică, hipokaliemia și pneumonia de aspirație.

TRATAMENT Greața și vărsăturile

Tratamentul trebuie să se adreseze cauzei subiacente. Eficacitatea medicației antiemetice depinde de etiologia simptomelor, de reacția pacientului și de efectele secundare. Antihistaminicele, de exemplu, meclizina și dimenhidrinatul, sunt eficiente pentru greața cauzată de disfuncția urechii interne. Anticolinergicele (de exemplu, scopalamina) sunt utile pentru greața din răul de mișcare. Haloperidolul și derivații fenotiazinei (de exemplu, proclorperazina) sunt adesea eficienți în controlul greții și vărsăturilor ușoare, dar sedarea, hipotensiunea arterială și simptomele parkinsoniene sunt efecte secundare frecvente. Antagoniștii dopaminergici selectivi (de exemplu, metoclopramidul) sunt superiori fenotiazinelor în tratamentul vărsăturilor severe, fiind utili în special în tratamentul gastroparezei. Metoclopramidul i.v. se administrează profilactic pentru greața și vărsăturile cauzate de chimioterapicele anticanceroase. Ondansetronul și granisetronul, blocantele receptorilor serotoninei și glucocorticoizii sunt utilizați în tratarea greței și a vărsăturilor asociate cu chimioterapia antineoplazică. Medicamentul aprepitant, un inhibitor al receptorilor neurokinimici, este eficient în controlul greței provocate de agenți înalt emetizanți (de exemplu, cisplatina). Eritromicina este eficientă la unii pacienți cu gastropareză.

INDIGESTIA

Indigestia este un termen nespecific, utilizat pentru a descrie simptome variate ale tractului GI superior: pirozis, regurgitație și dispepsie (disconfort sau durere în abdomenul superior). Aceste simptome sunt similare celor din boala de reflux gastroesofagian (BRGE).

FIZIOPATOLOGIE

BRGE apare ca o consecință a refluxului acid în esofag din stomac, a disfuncției motorii gastrice sau a hipersensibilității aferente viscerale. O serie

de situații favorizează BRGE: conținut gastric crescut (o masă cu cantități mari de alimente, stază gastrică sau hipersecreție acidă), factorii fizici (poziția culcat, aplecat), creșterea presiunii asupra stomacului (haine strâmte, obezitatea, ascita, sarcina) și pierderea (adesea intermitentă) a tonusului sfincterului esofagian inferior (sclerodermia, fumatul, anticolinergice, antagoniștii de calciu). De asemenea, hernia hiatală favorizează deplasarea conținutului gastric acid în esofag.

ISTORIC NATURAL

Pirozisul este raportat o dată pe lună de 40% dintre americani și o dată pe zi de 7%. Dispesia funcțională este definită ca dispepsia cu durată > 3 luni fără o cauză organică. Dispesia funcțională este cauza simptomelor la 60% dintre pacienții cu simptome dispeptice. Cu toate acestea, boala ulceroasă cauzată fie de infecția cu *Helycobacter pylori*, fie de ingestia de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) este prezentă la 15% dintre cazuri.

În majoritatea cazurilor, esofagul nu este afectat, dar 5% dintre pacienți dezvoltă ulcere esofagiene și stricturi; 8-20% dintre pacienți prezintă metaplazia celulelor epiteliale glandulare (*esofagul Barrett*) care poate evolua la adenomocarcinom.

Manifestările extraesofagiene includ astmul bronșic, laringita, tusea cronică, pneumonia de aspirație, bronșita cronică, apneea în somn, cariile dentare, halitoza și sughițul.

EVALUARE

Prezența disfagiei, a odinofagiei, a scăderii în greutate inexplicabile, a vărsăturilor recurente care determină deshidratare, a hemoragiei oculte sau macroscopice, a unei tumori palpabile sau a adenopatiei reprezintă semne de „alarmă" care impun evaluare radiografică, endoscopică și chirurgicală. Pacienții care nu prezintă astfel de manifestări sunt tratați empiric. Persoanele cu vârsta > 45 de ani trebuie testați pentru prezența *H. pylori*; dacă testul este pozitiv, li se administrează antibiotice. Pacienții care nu răspund la tratamentul anti-*H. pylori*, cei cu vârsta > 45 de ani și cei care prezintă semne „de alarmă" vor face o endoscopie de tract GI superior.

TRATAMENT Indigestia

Scăderea în greutate, ridicarea capului patului și evitarea meselor copioase, a fumatului, a cofeinei, a alcoolului, a ciocolatei, a alimentelor grase, a sucului de citrice și a AINS, previn apariția BRGE. Antiacidele sunt folosite pe scară largă. Studiile clinice sugerează că inhibitorii pompei de protoni (omeprazol) sunt mai eficienți decât blocantele receptorilor histaminei (ranitidina) la pacienții cu sau fără eroziuni esofagiene. Schemele pentru eradicarea *H. Pylori* sunt discutate în Cap. 158. Stimulentele peristaltice, de exemplu, metaclorpramid și eritromicina sunt utile la pacienții cu tulburări postprandiale.

Tehnicile chirurgicale (fundoplicatura Nissen, procedura Belsey) se aplică cel mai eficient pacienților tineri ale căror simptome s-au ameliorat cu inhibitori ai pompei de protoni și care altfel ar necesita tratament pentru tot restul vieții. De asemenea, se pot utiliza la pacienții refractari la medicație. Studiile clinice nu au demonstrat superioritatea eficacității uneia dintre metode față de cealaltă.

Pentru mai multe informații, vezi Hasler W. L.: Nausea, Vomiting and Indigestion, cap. 39, p. 301, în HPIM-18.

CAPITOLUL 45
Disfagia

DISFAGIA

Disfagia este definită ca obstrucția trecerii alimentelor prin gură, faringe și esofag. Pacientul are senzația că materialul înghițit se lipește la un moment dat și nu poate înainta pe calea digestivă. *Odinofagia* înseamnă deglutiție dureroasă. *Globus faringeus* este senzația unui bolus localizat în gât, deglutiția nefiind afectată.

FIZIOPATOLOGIE

Disfagia este produsă prin două mecanisme principale: obstrucția mecanică sau disfuncția motorie. Cauzele mecanice ale disfagiei pot fi luminale (de exemplu, un bolus de dimensiuni mici, corp străin), îngustarea intrinsecă a esofagului (de exemplu, inflamația, membrane și inele, stricturi, tumori) sau compresie extrinsecă (de exemplu, spondilită cervicală, hipertrofie tiroidiană, mase mediastinale, compresie vasculară). Anomaliile funcției motorii care cauzează disfagie pot fi legate de dificultăți de inițiere a refluxului de deglutiție (de exemplu, paralizia limbii, lipsa salivei, leziuni ale componentelor senzitive ale nervilor glosofaringian (XI) și vag (X), tulburări ale musculaturii striate faringiene și esofagiene (de exemplu, afecțiuni musculare ca polimiozita și dermatomiozita, leziuni neurologice ca miastenia gravis, poliomielita sau scleroza laterală amiotrofică) și tulburări ale musculaturii netede esofagiene (de exemplu, achalazia, sclerodermia, distrofia miotonică).

ABORDAREA PACIENTULUI **Disfagia**

Anamneza poate furniza un diagnostic prezumtiv la aproximativ 80% dintre pacienți. Dificultatea numai pentru alimente solide implică disfagie mecanică. Apariția disfagiei atât pentru solide, cât și pentru lichide poate apărea tardiv în evoluția disfagiei mecanice, dar este un semn precoce al disfagiei motorii. Uneori, pacienții pot localiza disfagia. Pierderea importantă în greutate, care este disproporționată cu gradul disfagiei este foarte sugestivă pentru carcinom. Disfonia poate fi legată de implicarea laringelui într-un proces patologic primar (de exemplu, boli neuromusculare), a nervului laringian recurent (carcinom esofagian extins) sau laringită secundară refluxului gastroesofagian.

Examenul fizic poate evidenția semne ale afecțiunilor musculaturii scheletice, neurologice sau orofaringiene. La examinarea gâtului pot fi descoperite

mase care fac compresie pe esofag. Modificările cutanate pot sugera natura sistemică a afecțiunii subiacente (de exemplu, sclerodermia).

Aproape întotdeauna disfagia este mai degrabă semnul unei afecțiuni organice decât al uneia funcționale. Dacă se suspicionează o disfagie orofaringiană, trebuie efectuată videofluoroscopia deglutiției. Disfagia mecanică poate fi evaluată prin tranzit baritat și esofagogastroscopie cu biopsie endoscopică. Tranzitul baritat și studiile motilității esofagiene sunt diagnostice pentru disfagia motorie. Un algoritm al abordării pacientului cu disfagie este prezentat în Fig. 45-1.

DISFAGIA OROFARINGIANĂ

Pacientul prezintă dificultate în inițierea refluxului de deglutiție; alimentele „se înțepenesc" la nivelul fosei jugulare sternale; pot fi prezente regurgitația nazofaringiană și aspirația.

Cauzele disfagiei orofaringiene sunt: (a) doar pentru solide: carcinom, vase aberante, membrană congenitală sau dobândită (sindromul Plummer-Winson în deficiența de fier), osteofite cervicale; (b) pentru solide și lichide: obstacol cricofaringian (de exemplu, sfincter esofagian superior hiper- sau hipotensiv), diverticul Zenker (protruzia mucoasei pe linia mijlocie posterioară printre fibrele mușchiului cricofaringian și constrictorul inferior al faringelui), miastenia gravis, miopatia produsă de glucocorticoizi, hipertiroidismul, hipotiroidismul, distrofia miotonică, scleroza laterală amiotrofică, scleroza multiplă, boala Parkinson, accidentul vascular cerebral, paralizia bulbară, paralizia pseudobulbară.

DISFAGIA ESOFAGIANĂ

Bolusul alimentar se oprește în zona mijlocie sau inferioară a sternului; se poate asocia cu regurgitația, aspirația, odinofagia. Cauzele includ: (a) doar pentru solide [inel esofagian inferior (inelul Schatzki – simptomele sunt adesea intermitente)], strictură peptică (asociată cu pirozis), carcinom, strictură determinată de ingestia de sodă caustică; (b) pentru solide și lichide: spasm esofagian difuz (se asociază cu durerea toracică și este intermitentă), sclerodermia (progresivă și se asociază cu pirozis), achalazia (progresivă și se asociază cu pirozis).

DUREREA TORACICĂ NONCARDIACĂ

Dintre pacienții care prezintă durere toracică, la 30% cauza este esofagiană. Anamneza și examenul fizic nu pot face deosebirea între durerea toracică cardiacă și cea noncardiacă. În primul rând se exclude boala cardiacă. Cauzele sunt: boala de reflux gastroesofagian, tulburări ale motilității esofagiene, boala ulceroasă, calculii biliari, boli psihiatrice (anxietate, atacuri de panică, depresie).

EVALUARE

Se ia în considerare administrarea unui tratament antireflux (omeprazol); dacă simptomatologia nu se ameliorează se monitorizează în ambulator pentru 24 de ore pH-ul luminal; dacă rezultatul este negativ, manometria esofagiană poate evidenția tulburarea motorie. Poate fi utilă administrarea de imipramină 50 mg p.o. seara la culcare. În anumite cazuri se ia în considerare evaluarea psihiatrică.

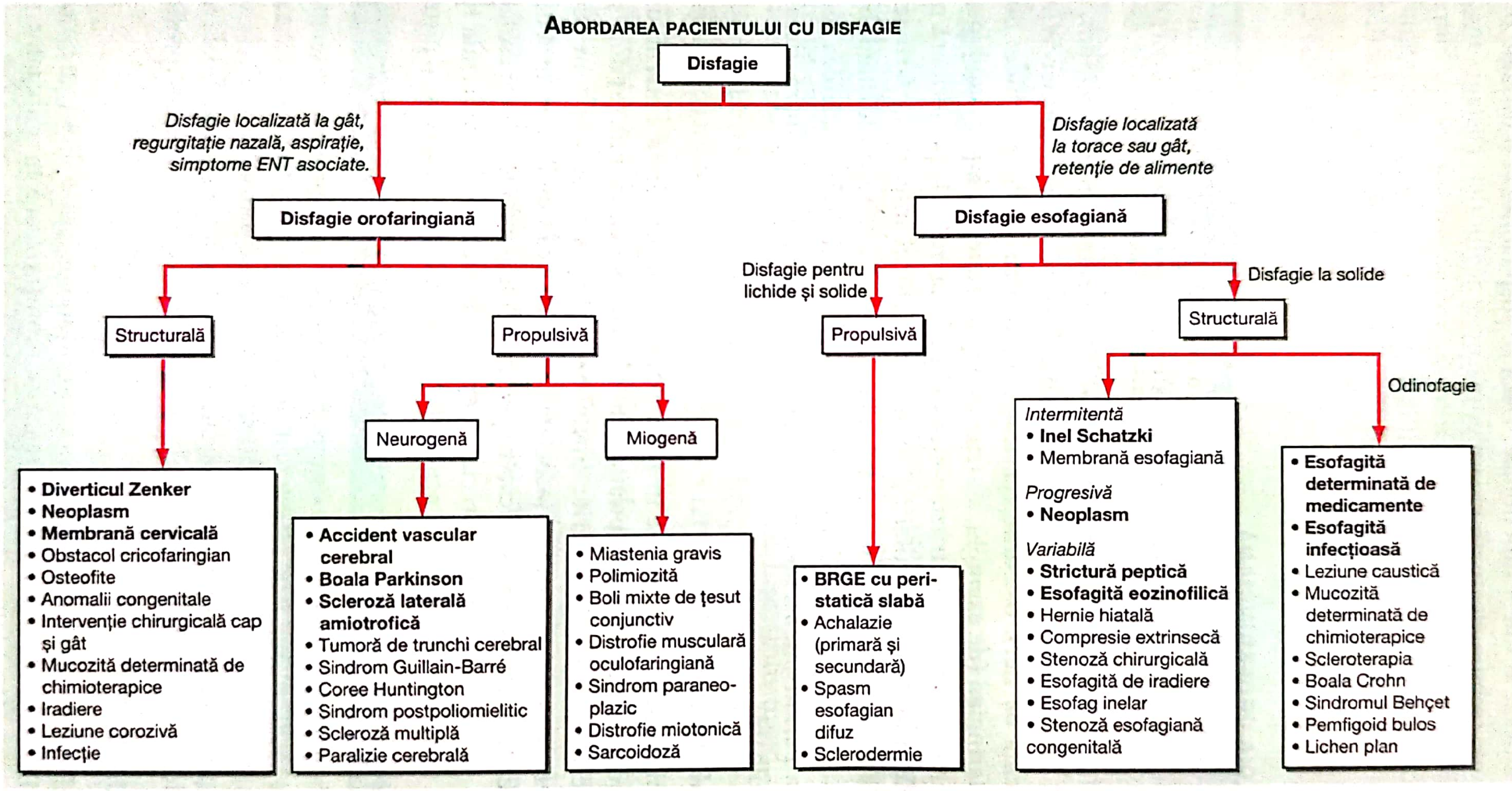


FIGURA 45-1 Abordarea pacientului cu disfagie. Afecțiunile scrise cu bold sunt cele mai frecvente. BRGE, boala de reflux gastroesofagian; ENT, ureche, nas, faringe.

Pacientul poate prezenta o varietate de caracteristici manometrice, de la anomalii nespecifice la entităţi definite clinic.

ACHALAZIA

Achalazia este o obstrucţie motorie cauzată de sfincterul esofagian inferior (SEI) hipercontractil sau pierderea peristaltismului la nivelul zonei musculare netede a esofagului. Cauzele includ: boala Chagas, limfomul, carcinomul, pseudoobstrucţia intestinală idiopatică cronică, ischemia, virusuri neurotropice, medicamente, toxine, radioterapie, postvagotomie.

EVALUARE

Radiografia toracică evidenţiază absenţa pungii a stomacului. Tranzitul baritat arată un esofag dilatat cu îngustare distală în formă de pâlnie şi nivel hidro-eric. Pentru a exclude cancerul, în special la persoanele > 50 de ani, se efectuează endoscopia. Manometria arată presiune normală sau crescută la nivelul SEI, relaxare scăzută a SEI şi absenţa peristaltismului.

TRATAMENT Achalazia

Dilataţia pe balon este eficientă în 85% dintre cazuri, cu 3-5% risc de perforaţie sau sângerare. Injectarea de toxină botulinică la endoscopie pentru a relaxa SEI este sigură şi eficientă, dar efectul durează aproximativ 12 luni. Miopatomia sfincterului inferior (procedura Holler) are o eficienţă similară, dar 10-30% dintre pacienţi dezvoltă reflux gastroesofagian. Nifedipina, 10-20 mg sau izosorbid dinitratul, 5-10 mg sublingual, pot evita necesitatea dilataţiei sau intervenţiei chirurgicale. Sildenafilul poate creşte, de asemenea, relaxarea sfincterului inferior indusă de deglutiţie.

TULBURĂRI SPASTICE

Spasmul esofagian difuz se caracterizează prin contracţii spontane multiple şi prin contracţii induse de deglutiţie ale corpului esofagian, care au un debut simultan, durată lungă şi sunt recurente. Poate fi primar (idiopatic) sau secundar (boala de reflux gastroesofagian, stresul emoţional, diabetul zaharat, alcoolismul, neuropatia, radioterapia, ischemia sau boala vasculară de colagen).

O variantă importantă este esofagul „spărgător de nuci" caracterizat prin: contracţii peristaltice de amplitudine mare (> 180 mmHg); se asociază cu durere toracică sau disfagie, dar corelaţia între simptome şi manometrie nu este semnificativă. Tulburarea se rezolvă în timp sau poate evolua la spasm difuz; se asociază cu depresia, anxietatea şi tulburările de somatizare.

EVALUARE

Tranzitul baritat evidenţiază esofagul „spărgător de nuci", pseudoverticulita şi spasmul difuz. Manometria evidenţiază spasmul cu contracţii esofagiene multiple, simultane, de mare amplitudine şi durata lungă. În cazul esofagului „spărgător de nuci", contracţiile sunt peristaltice şi de mare amplitudine. Dacă a fost exclusă o boală cardiacă, se pot utiliza edrophoniu, ergonovin sau betanecol pentru a provoca spasmul.

TRATAMENT Tulburările spastice

Anticolinergicele au de obicei o valoare limitată, nitraţii (izosorbid dinitrat, 5-10 mg p.o.) şi antagoniştii de calciu (nifedipină, 10-20 mg p.o.) sunt mult mai eficienţi. Dacă tratamentul medicamentos nu dă rezultate se efectuează dilatarea pe balon. Rareori este necesară intervenţia chirurgicală: miotomia longitudinală a musculaturii circulare esofagiene. Poate fi util tratamentul depresiei sau al altor afecţiuni psihice concomitente.

SCLERODERMIA

Atrofia musculaturii netede esofagiene şi fibroza determină absenţa contracţiilor peristaltice şi incompetenţa sfincterului esofagian inferior, însoţite de esofagită de reflux şi strictură. Tratamentul bolii de reflux gastroesofagian este discutat în Cap. 44.

AFECŢIUNI INFLAMATORII

ESOFAGITA VIRALĂ

Virusurile herpes simplex I şi II, virusul varicelo-zosterian şi citomegalovirusul (CMV) pot cauza esofagită, în special la pacienţii imunocompetenţi (de exemplu, SIDA). Simptomele şi semnele caracteristice sunt: odinofagia, disfagia, febra şi sângerarea. Diagnosticul se bazează pe endoscopie cu biopsie, frotiu citologic şi culturi.

TRATAMENT Esofagita virală

Afecţiunea este autolimitantă la persoanele imunocompetente; lidocaina se administrează pentru ameliorarea durerii; în cazurile cu durată prelungită şi la pacienţii imunocompromişi, esofagita herpetică şi variceloasă se tratează cu aciclovir 5-10 mg/kg corp i.v. la 8 ore pentru 10-14 zile, apoi 200-400 mg p.o. x 5/zi pentru 7 zile sau valciclovir 1 g p.o. x 3/zi pentru 7 zile. Infecţia cu CMV se tratează cu ganciclovir, 5 mg/kg corp i.v. la 12 ore, administrat până la vindecare care poate necesita câteva săptămâni. Valganciclovirul (900 mg x 2/zi p.o.) este alternativă eficientă la tratamentul parenteral. În cazul în care nu apare răspuns la tratament, se poate administra foscarnet, 90 mg/kg corp i.v. la 12 ore, pentru 21 de zile.

ESOFAGITA CANDIDOZICĂ

La pacienţii imunocompromişi sau la cei cu neoplasm, diabet zaharat, hipoparatiroidism, hemoglobinopatii, lupus eritematos sistemic, leziune corozivă esofagiană, esofagită candidozică se manifestă prin odinofagie, disfagie şi candidoză orală (50%). Diagnosticul se bazează pe endoscopie care identifică plăci alb-gălbui sau noduli pe o mucoasă fiabilă şi eritematoasă. Hifele se identifică la coloraţie KOH. La pacienţii cu SIDA, apariţia simptomelor impune un studiu terapeutic empiric.

TRATAMENT Esofagita candidozică

Tratamentul oral cu nistatin (100 000 U/mL), 5 mL la 6 ore, sau clotrimazol (o tabletă de 10 mg se suge x 4/zi) este eficient. În cazul pacienţilor

imunocompromişi, tratamentul de elecţie este fluconazolul, 200 mg p.o. în ziua 1, apoi 100 mg/zi pentru 1-2 săptămâni; ca alternative se pot folosi itraconazolul (200 mg p.o. x 2/zi) sau ketoconazol (200-400 mg p.o. zilnic); adeseori este necesar tratament de întreţinere pe termen lung.

ESOFAGITA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Doxiciclina, tetraciclina, aspirina, antiinflamatoarele nesteroidiene, KCl, chinidina, sulfatul feros, clindamicina, alprenololul şi alendronatul pot induce inflamaţie locală la nivelul esofagului. Factorii predispozanţi sunt: poziţie culcată după ingestia medicamentului cu o cantitate mică de apă şi factori anatomici care încetinesc tranzitul.

TRATAMENT **Esofagita indusă de medicamente**

Tratamentul constă în oprirea administrării medicamentului incriminat, administrarea de antiacide şi dilatarea oricărei stricturi existente.

ESOFAGITA EOZINOFILICĂ

Inflamaţia mucoasei cu eozinofile şi fibroză submucoasă apar în special la pacienţii cu alergii alimentare. Acest diagnostic se bazează pe prezenţa simptomelor de esofagită cu caracteristici specifice decelate de biopsia esofagiană. În etiologia acestei afecţiuni a fost implicată eotoxina 3, o chemokină eozinofilică. Se poate decela un nivel crescut al IL-5 şi TARC (chemokine legate de activare şi timus). Tratamentul constă în administrarea timp de 12 săptămâni de fluticazonă p.o. (440 μg x 2/zi) utilizând un dispozitiv inhalator care eliberează doze măsurate.

ALTE CAUZE DE ESOFAGITĂ LA PACIENŢII CU SIDA

La pacienţii cu SIDA pot apărea infecţii cu *Mycobacteria, Cryptosoridium* şi *Pneumocystis*, ulceraţii esofagiene idiopatice şi ulcere gigantice (posibil efect citopatic al HIV). Ulcerele pot răspunde la administrarea de corticosteroizi sistemici.

Pentru mai multe informaţii, vezi Hirano I., Kahrilas P. J.: Dysphagia, cap. 38, p. 297; şi Kahrilas P. J., Hirano I.: Diseases of the Esophagus, cap. 292, p. 2427, înHPIM-18.

CAPITOLUL 46
Diareea, constipația și malabsorbția

FUNCȚIA GASTROINTESTINALĂ NORMALĂ

ABSORBȚIA DE LICHIDE ȘI ELECTROLIȚI

Într-o zi intră în tractul GI 8-10 litri de fluide, 2 litri fiind prin ingestie directă; cea mai mare parte este absorbită în intestinul subţire. Absorbţia colonică este

în mod normal de 0,05-2 litri pe zi, cu o capacitate de 6 L/zi dacă este necesar. Absorbţia pasivă de apă în intestin urmăreşte transportul de Na^+, CL^-, glucoză şi săruri biliare. Mecanismele adiţionale de transport includ: schimbul CL^-/HCO^-_3, Na^+/H^+, secreţia de K^+, CL^- şi HCO^-_3, cotransport Na^+-glucoză şi transport activ de Na^+ prin membrana bazolaterală prin Na^+, K^+-Apază.

ABSORBŢIA NUTRIMENTELOR

1. *Intestinul subţire proximal*: fier, calciu, folaţi, grăsimi (după hidroliza trigliceridelor la acizi graşi de către lipază şi colipază), proteine (după hidroliza catalizată de peptidazele pancreatice şi intestinale), carbohidraţi (după hidroliza de către amilaze şi dizaharidaze); trigliceride absorbite ca micelii după solubilizarea produsă de sărurile biliare; aminoacizi şi dipeptide absorbite via transportori specifici; zaharuri absorbite prin transport activ.
2. *Intestinul subţire distal*: vitamina B_{12}, săruri biliare, apă.
3. *Colon*: apă, electroliţi.

MOTILITATEA INTESTINALĂ

Motilitatea intestinală permite propulsia conţinutului intestinal din stomac către anus şi separarea componentelor pentru a facilita absorbţia nutrimentelor. Propulsia este controlată prin mecanisme neurale, miogenice şi hormonale; este mediată de complexul motor migrator, o undă organizată a activităţii neuromusculare cu originea în zona distală a stomacului în perioada de post alimentar şi care migrează lent către intestinul subţire. Motilitatea colonică este mediată de peristaltismul local pentru a propulsa materiile fecale. Defecaţia este iniţiată de relaxarea sfincterului anal intern ca răspuns la distensia rectală, cu controlul voluntar prin contracţia sfincterului anal extern.

DIAREEA

FIZIOPATOLOGIE

Diareea se defineşte formal ca o creştere a greutăţii scaunului > 200 g/zi cu o dietă cu conţinut scăzut de fibre (accidentală); de asemenea, termenul este folosit pentru a denumi scaunele apoase sau nelegate. Este mediată de unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme.

DIAREEA OSMOTICĂ

Este caracterizată prin prezenţa de solviţi neabsorbţi care cresc presiunea oncotică intraluminală ce antrenează lichidul în lumenul intestinal; de obicei, se ameliorează cu post; gapul osmolar în scaun este > 40 (vezi mai jos). Cauzele includ: deficienţa de dizaharidaze (de exemplu, lactaza), insuficienţa pancreatică, proliferare bacteriană, ingestia de lactuloză sau sorbitol, abuzul de laxative polivalente, sprue celiac sau tropical şi sindromul de intestin scurt. Deficienţa de lactază poate fi primară (mai frecventă la persoanele de culoare şi asiatici, de obicei cu debut în perioada de adult tânăr) sau secundară (gastroenterita virală, bacteriană sau produsă de protozoare, sprue celiac sau tropical, sau kwashiorkor).

DIAREEA SECRETORIE

Secreţia activă de ioni determină obligatoriu pierderea de apă; diareea este de obicei apoasă, frecvent profuză, neinfluenţată de post; nivelul Na^+ şi K^+ în materiile fecale este crescut, cu un gap osmolar > 40. Cauzele includ: infecţii virale (de exemplu, rotavirus, virusul Norwalk), infecţii bacteriene (de exemplu, holera, *Escherichia coli* enterotoxinogenic, *Staphylococcus aureus*), infestaţii cu protozoare (de exemplu, *Giardia isospora, Cryptosporidium*), boli asociate cu

SIDA (infecţii micobacteriene), medicamente (de exemplu, teofilină, colchicină, prostaglandine, diuretice), sindromul Zollinger-Ellison (producere în exces de gastrină), tumori care produc peptid intestinal vasoactiv (VIP), tumori carcinoide (histamină şi serotonină), carcinom medular tiroidian (prostaglandine şi calcitonină), mastocitoză sistemică, leucemie bazofilică, adenoame viloase ale colonului distal (secreţie directă de lichid bogat în potasiu), colită colagenoasă şi diaree holerică (malabsorbţie ileală de săruri biliare).

DIAREEA EXSUDATIVĂ

Se caracterizează prin inflamaţie, necroză şi ulceraţii la nivelul mucoaei colonice; poate include componente ale diareei secretorii din cauza eliberării de prostaglandine din celule inflamatorii; materiile fecale conţin de obicei leucocite polimorfonucleare, precum şi sânge (macroscopic sau ocult). Cauzele sunt: infecţii bacteriene [de exemplu, *Campylobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia, E. coli* invazivă sau enterotoxicogenă, *Vibrio parahemolytica*, colita cu *Clostridium difficile* (frecvent indusă de medicamente)], parazitoze cronice (de exemplu, *Entamoeba histolytica*), boala Crohn, proctocolita ulcerativă, boala inflamatorie intestinală idiopatică, enterocolita de iradiere, chimioterapice antineoplazice şi ischemia intestinală.

ALTERAREA MOTILITĂȚII INTESTINALE

Reprezintă afectarea controlului coordonal al propulsiei intestinale; adesea, diareea este intermitentă sau alternează cu constipația. Cauzele includ diabetul zaharat, insuficiența suprarenaliană, hipertiroidismul, boli de colagen vascular, infestațiile parazitare, hipersecreția de VIP sau gastrină, amiloidoza, laxative (în special agenţi care conţin magneziu), antibiotice (în special eritromicina), medicamente colinergice, disfuncţii neurologice primare (de exemplu, boala Parkinson, neuropatie traumatică), fecalom, boală diverticulară şi sindromul de colon iritabil. Sângele prezent în lumenul intestinal este purgativ, iar sângerarea majoră în tractul GI superior duce la diaree prin creşterea motilității.

REDUCEREA SUPRAFEȚEI DE ABSORBȚIE

De obicei, se produce postintervenţie chirurgicală (de exemplu, rezecţie excesivă de intestin sau rearanjare) din cauza suprafeței restante de absorbţie inadecvată pentru digestia grăsimilor şi a carbohidraţilor, şi pentru absorbția fluidelor şi a electroliţilor; se produce spontan în cazul fistulelor entero-enterice (în special gastro-colice).

ANAMNEZĂ

Diareea trebuie deosebită de incontinenţa de fecale, modificările dimensiunilor scaunului, hemoragia rectală şi de scaunele mici, fragmentate, dar normale. Istoricul atent al medicamentelor luate de pacient este esenţial. Diareea alternând cu constipaţia sugerează obstrucţie colonică fixă (de exemplu, din cauza unui carcinom) sau sindrom de colon iritabil. O evoluţie acută, bruscă, adeseori cu greaţă, vărsături şi febră, este caracteristică pentru infecţia bacteriană sau virală, diverticulită, ischemie, enterocolită de iradiere sau diaree indusă de medicamente şi poate fi manifestarea iniţială a bolii inflamatorii intestinale. Peste 90% dintre bolile diareice acute au etiologie infecţioasă. O evoluţie mai lungă (> 4 săptămâni), mai insidioasă sugerează malabsorbţia, boala inflamatorie intestinală, tulburări metabolice sau endocrine, insuficienţă pancreatică, abuz de laxative, ischemie, neoplasm (status hipersecretor sau obstrucţie parţială) sau sindrom de colon iritabil. Enteritele parazitare şi unele forme de enterită bacteriană pot, de asemenea, să producă simptome cronice. Scaune urât mirositoare

TABELUL 46-1 CAUZE INFECȚIOASE DE DIAREE LA PACIENȚII CU SIDA

Patogeni neoportuniști	Patogeni oportuniști
Shigella	Protozoare
Salmonella	*Cryptosporidium*
Campylobacter	*Isospora belli*
Entamoeba hystolitica	Microsporidia
Chlamidia	*Blastocystis hominis*
Neisseria gonorhoeae	Virusuri
Treponema pallidum și alte spirochete	Citomegalovirus
Giardia lamblia	Herpes simplex
	Adenovirusuri
	HIV
	Bacterii
	Complexul *Mycobacterium avis*

sau grase sugerează malabsorbție de grăsimi. Fecalomul poate cauza diaree aparentă deoarece doar lichidele pot depăși obstrucția parțială. Unele cauze infecțioase de diaree se asociază cu un status imunocompromis (Tabelul 46-1).

EXAMEN FIZIC

Semnele de deshidratare sunt adesea evidente în diareea acută, severă. Febra și sensibilitatea abdominală sugerează o afecțiune infecțioasă sau inflamatorie, dar sunt adesea absente în enterita virală. Malnutriția sugerează o evoluție cronică. Anumite semne se asociază cu deficiențe specifice secundare malabsorbției (de exemplu, cheiloza cu deficiență de riboflavină sau fier); glosita (cu deficiență de vitamina B_{12} și acid folic). Întrebările care trebuie adresate pacienților cu diaree cronică sunt prezentate în Tabelul 46-2.

TABELUL 46-2 EXAMINAREA FIZICĂ A PACIENȚILOR CU DIAREE CRONICĂ

1. Pacientul prezintă caracteristici generale care sugerează malabsorbție sau boală inflamatorie a intestinului (BII), de exemplu, anemie, dermatita herpetiformă, edem sau hipocratism digital?
2. Pacientul prezintă caracteristici care sugerează o neuropatie subiacentă sau boală vasculară de colagen la nivelul pupilelor, tegumentelor, mâinilor sau articulațiilor?
3. Este prezentă sensibilitate sau o masă abdominală?
4. Sunt prezente anomalii la nivelul mucoasei rectale, defecte rectale sau alterarea funcționării sfincterului anal?
5. Sunt prezente manifestări mucocutanate ale unei boli sistemice, cum sunt dermatita herpetiformă (boala celiacă), eritemul nodos (colita ulcerativă), înroșirea feței (carcinoid) sau ulcerații orale pentru BII sau boală celiacă?

EXAMINAREA SCAUNULUI

Coproculturile pentru patogeni bacterieni, examinarea pentru leucocite, evaluarea toxinei *C. difficile* şi pentru ouă şi paraziţi sunt componente importante pentru evaluarea pacienţilor cu diaree severă, prelungită sau cu sânge. Prezenţa sângelui (testarea materiilor fecale pentru sângerarea ocultă) sau a leucocitelor (coloraţia Wright) sugerează inflamaţia (de exemplu, colita ulcerativă, boala Crohn, infecţia sau ischemia. Coloraţia Gram poate fi diagnostică pentru infecţia cu Staphylococcus, Campylobacter sau Candida. Steatoreea (determinată prin colorare cu Sudan III a probei de scaun sau prin analiza cantitativă a grăsimilor în fecale pe 72 de ore) sugerează malabsorbţia sau insuficienţa pancreatică. Determinarea nivelului de Na^+ şi K^+ în lichidul fecal este utilă pentru deosebirea diareei osmotice de alte tipuri de diaree; diareea osmotică este demonstrată de un gap osmolal > 40, unde gap-ul osmolal în scaun = $osmol_{ser}$ $[2 \times (Na^+ + K^+)_{scaun}]$.

EXAMENE DE LABORATOR

HLG poate evidenţia anemia (pierderea de sânge acută sau cronică sau malabsorbţie de fier, folat sau vitamina B_{12}), leucocitoză (inflamaţie), eozinofilie (parazitară, neoplazică şi boală inflamatorie intestinală). Nivelul seric al calciului, al albuminei, al fierului, al colesterolului, al acidului folic, al vitaminei B_{12}, al vitaminei D şi al carotenului, capacitatea serică de legare a fierului şi timpul de protrombină pot oferi dovezi ale malabsorbţiei intestinale sau ale maldigestiei.

ALTE STUDII

Testul de absorbţie la D-xiloză este un test screening pentru evaluarea capacităţii de absorbţie a intestinului subţire. Studiile specializate includ testul Schilling (malabsorbţia vitaminei B_{12}), testul respirator la lactoză H_2 (malabsorbţia carbohidraţilor), testul cu [^{14}C] xiloză şi testul cu lactuloză H_2 (proliferare bacteriană), testul respirator glicocolic (malabsorbţie ileală), testul respirator cu trioleină (malabsorbţia grăsimilor) şi testele cu bentiromid şi secretină (insuficienţă pancreatică). Biopsia de intestin subţire este utilă în evaluarea malabsorbţiei intestinale. Sigmoidoscopia sau colonoscopia cu biopsie este utilă în diagnosticul de colită (în special pseudomembranoasă, ischemică, microscopică), dar nu poate face deosebirea între colita infecţioasă şi cea neinfecţioasă (în special idiopatică ulcerativă). Tranzitul baritat poate sugera malabsorbţia (haustre îngroșate), boala intestinală inflamatorie (ileita sau colita), tuberculoză (inflamaţie ileocecală), neoplasm, fistulă intestinală sau tulburări de motilitate.

TRATAMENT Diareea

O abordare a tratamentului bolii diareice acute este prezentată în Fig. 46-1. Tratamentul simptomatic include rehidratare puternică (i.v. sau cu soluţii orale cu electroliţi-glucoză), substituţia de electroliţi, agenţi de legare a substanţelor osmotic active (de exemplu, kaolin-pectină) şi opiacee care scad motilitatea intestinală (de exemplu, loperamid, difenoxilat). Opiaceele sunt contraindicate în bolile infecţioase şi inflamatorii care cauzează diaree. O abordare a managementului diareei cronice este prezentată în Fig. 46-2.

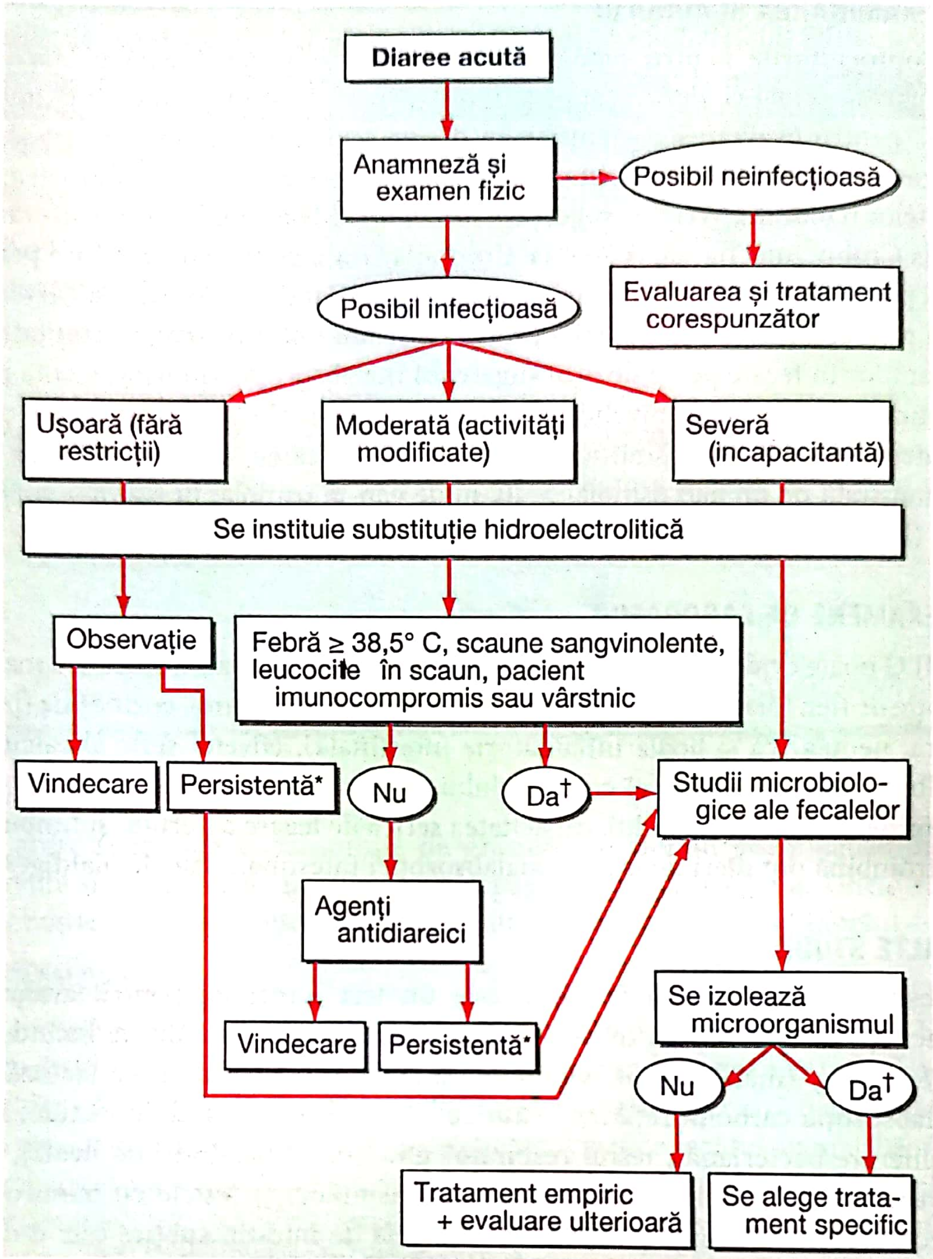


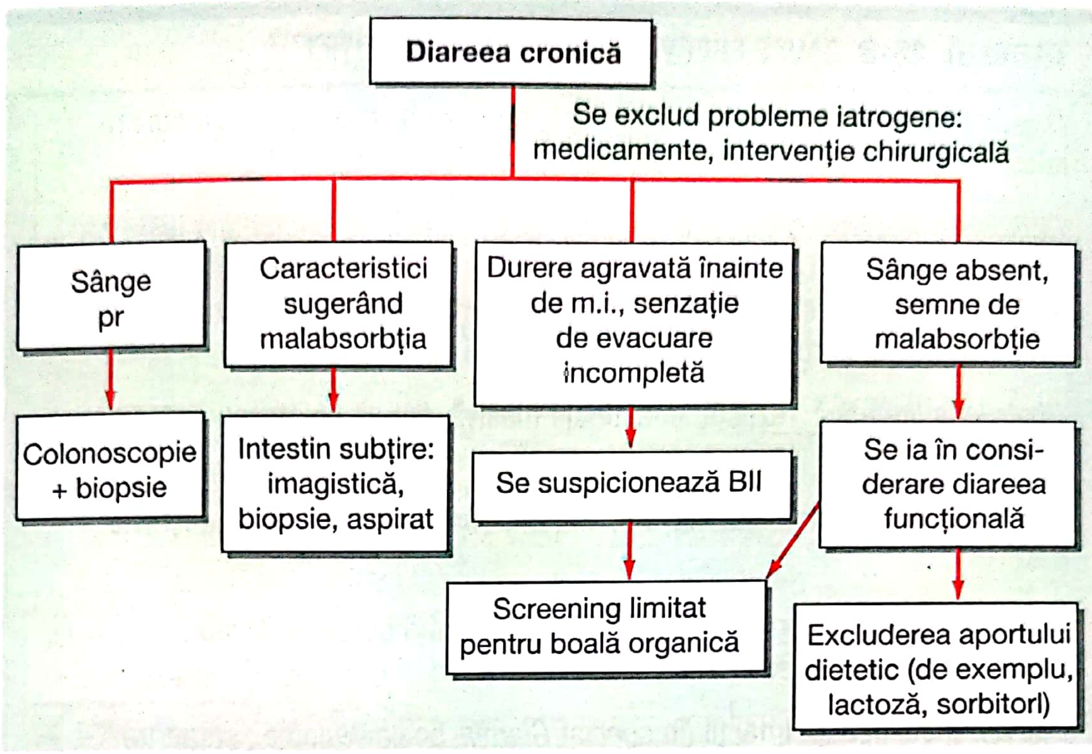
FIGURA 46-1 Algoritm pentru tratamentul diareei acute. Înainte de evaluare, se ia în considerare tratament empiric cu (*) metronidazol și cu (†) chinolonă.

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

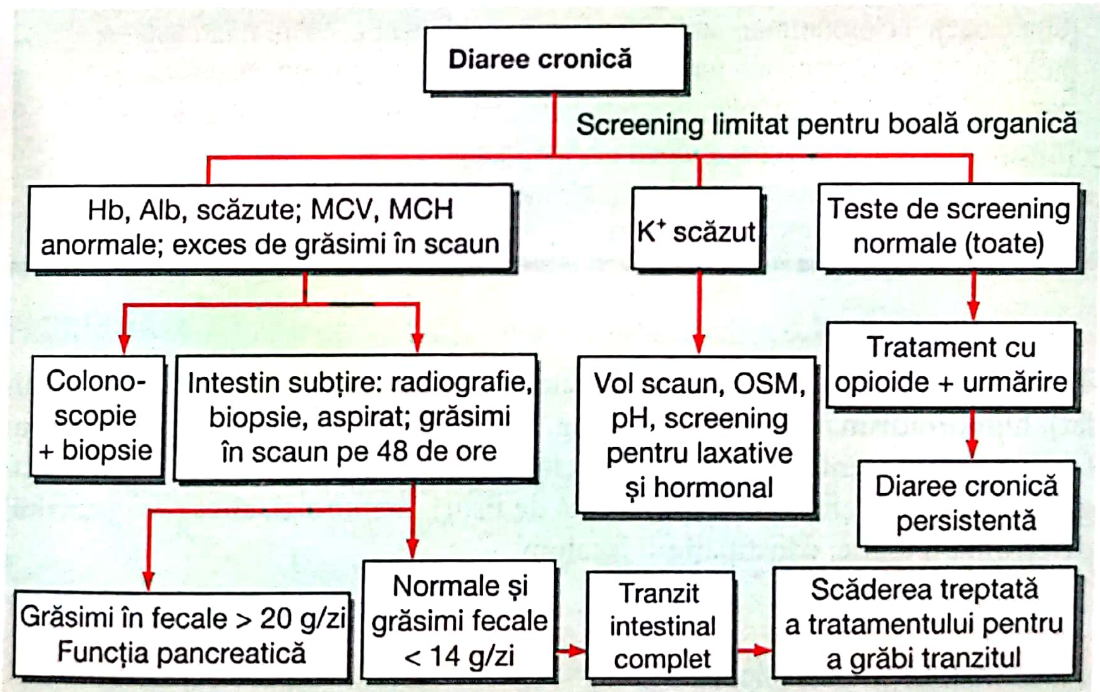
Malabsorbția intestinală a nutrimentelor ingerate poate produce diaree osmotică, steatoree sau deficiențe specifice (de exemplu, fier, acid folic, vitamina B_{12}, A, D, E și K). În Tabelul 46-3 sunt prezentate cauzele frecvente ale malabsorbției intestinale. Enteropatia cu pierdere de proteine poate fi rezultatul mai multor cauze ale malabsorbției; se asociază cu hipoalbuminemie și poate fi diagnosticată prin măsurarea în scaun a nivelelor α_1-antitripsinei sau ale albuminei radiomarcate. Terapia se adresează cauzei subiacente.

CONSTIPAȚIA

Constipația este definită ca o scădere a frecvenței scaunelor < 1 pe săptămână sau o dificultate a defecației; poate determina dureri abdominale, distensie și fecalom, cu obstrucție consecutivă sau, rareori, perforație. Constipația este o cauză frecventă și adesea obiectivă. Factorii contributori includ inactivitatea, dieta săracă în fibre și timp insuficient alocat defecației.



A



B

FIGURA 46-2 Algoritm pentru tratamentul diareei cronice pe baza simptomelor însoţitoare sau a caracteristicilor (A), sau pe baza unui screening limitat pentru boala organică (B). pr, per recutm; m.i., mişcări intestinale, BII, boală inflamatorie a intestinului; Hb, hemoglobină; Alb, albumină, MCV, volum corpuscular mediu; MCH, hemoglobină corpusculară medie; OSM, osmolaritate. (După M. Camilleri: *Clin Gastrol Hepatol* 2:198, 2004)

CAUZE SPECIFICE

Alterarea motilităţii colonice din cauza disfuncţiei neurologice (diabet zaharat, leziuni ale măduvei spinării, scleroză multiplă, boala Chagas, boala Hinschprung, pseudoobstrucţia intestinală cronică idiopatică, megacolonul idiopatic), sclerodermia, medicamente (în special agenţi anticolinergici, opiacee, antiacide pe bază

TABELUL 46-3 CAUZE FRECVENTE ALE MALABSORBȚIEI

Digestia inadecvată: pancreatită cronică, fibroză chistică, carcinom pancreatic.
Deficiența de săruri biliare: ciroză, colestază, proliferare bacteriană (sindromul de ansă oarbă, diverticul intestinal, tulburări de hipomotilitate), reabsorbție ileală (rezecție, boală Crohn), agenți de legare a sărurilor biliare (colesteriamină, carbonat de calciu, neomicină).
Obstrucția limfatică: rezecție intestinală masivă, fistulă gastrocolică, bypass jejunoileal.
Suprafață de absorbție inadecvată: limfom, boala Whipple, limfangectazie gastrocolică.
Boli vasculare: pericardita constrictivă, insuficiență cardiacă dreaptă, insuficiență arterială sau venoasă mezenterică.
Boli ale mucoaselor: infecții (în special *Giardia*, boala Whipple,, sprue tropical), boală inflamatorie (boala Crohn), enterita de iradiere, enterita eozinofilică, jejunita ulcerativă, mastocitoza, sprue tropical, boli infiltrative (amiloidaza, sclerodermia, limfoamele, sprue colagenos, colita microscopică), anomalii biochimice (enteropatia sensibilă la gluten, deficiență de dezaharidază, hipogamaglobulinemia, abetalipoproteinemia, deficiența de transport al aminoacizilor), boli endocrine (diabet zaharat, hipoparatiroidism, insuficiența suprarenaliană, hipertiroidismul, sindromul Zollinger-Ellison, sindrom carcinoid).

de aluminiu și calciu, blocante ale canalelor de calciu, suplimente cu fier, sucralfat), hipotiroidism, sindromul Cushing, hipokaliemia, hipercalcemia, deshidratarea, cauze mecanice (tumori colorectale, diverticulită, volvulus, hernie, invaginare) și durere anorectală (provocată de fisuri, hemoroizi, abces sau proctită) determină retenție, constipație și fecalom.

TRATAMENT Constipația

O abordare a tratamentului este prezentată în Fig. 46-3. În absența unei cauze identificabile, tratamentul constipației se bazează pe susținerea pacientului, exerciții fizice, creșterea ingestiei de fibre din dietă, purgative de volum (de exemplu, psyllium) și creșterea aportului de lichide. Tratamentul specific implică îndepărtarea obstrucției intestinale (fecalit, tumoră), oprirea administrării de agenți neesențiali de hipomotilitate (de exemplu, opiacee, antiacide cu aluminiu sau calciu) sau înlocuirea antiacidelor pe bază de aluminiu cu medicamente care conțin magneziu. Pentru ameliorarea simptomelor, se administrează ocazional agenți care conțin magneziu sau alte cataractice. În cazul hipo- sau al dismotilității, sau în prezența opiaceelor, cei mai eficienți sunt agenții osmotic activ (de exemplu, lactuloză orală, soluții de lavaj care conțin polietilen glicol) și uleiuri minerale.

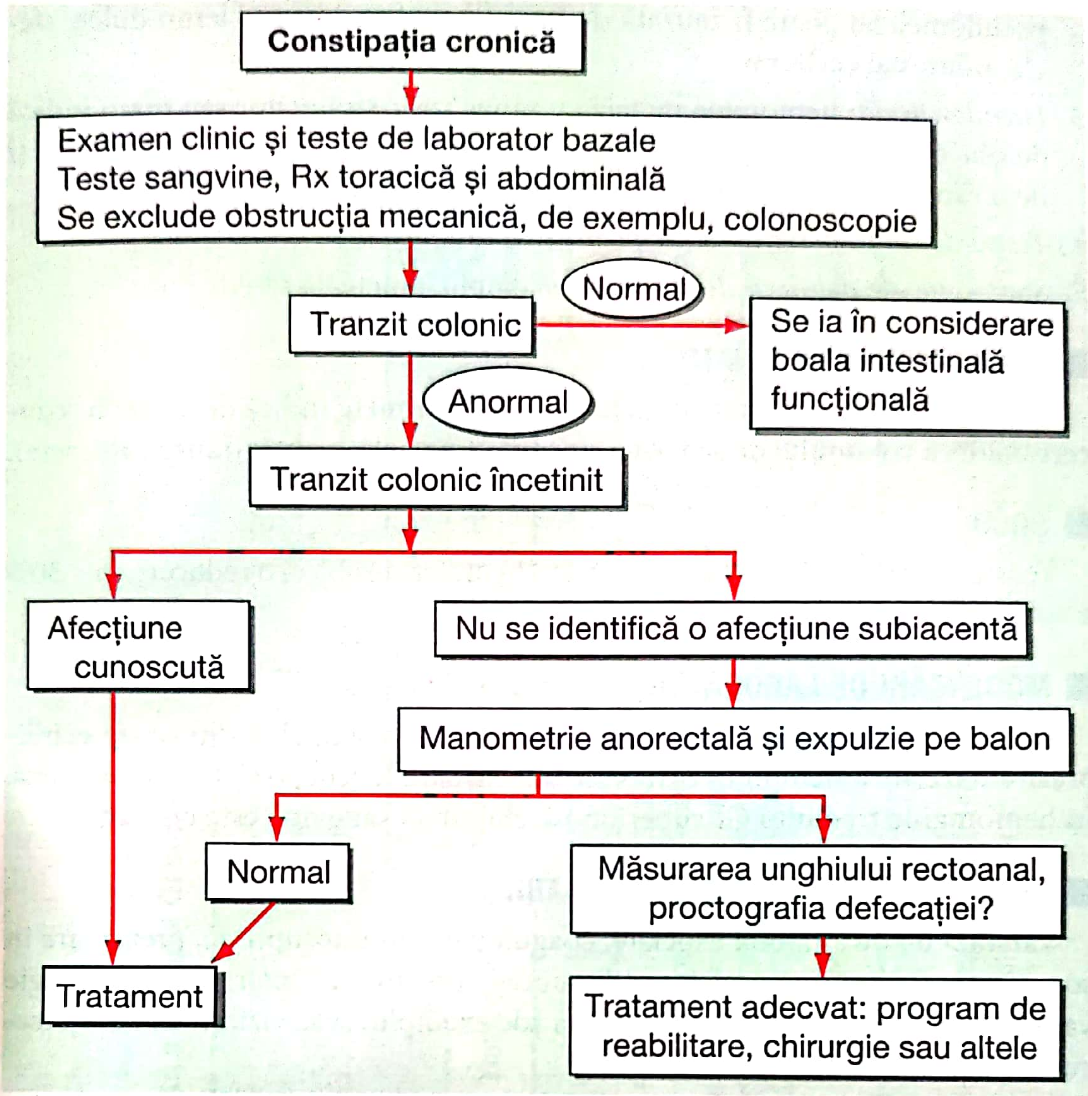


FIGURA 46-3 Algoritm pentru tratamentul constipației cronice. Rx, radiografie.

Pentru mai multe informații, vezi Camilleri M., Muray J. A.: Diarrhea and Constipation, cap. 40, p. 308; și Binder H. J.: Disorders of Absorption, cap. 294, p. 2460, în HPIM-18.

CAPITOLUL 47
Hemoragia gastrointestinală

PREZENTARE

1. *Hematemeza*: reprezintă eliminarea, prin vărsătură de sânge proaspăt sau digerat („în zaț de cafea"), care indică o sângerare proximal de ligamentul Treitz.
2. *Melena*: reprezintă sânge alterat (negru) eliminat în fecale (este nevoie de > 100 mL pentru a apărea melena); indică de obicei hemoragie proximal față de ligamentul Treitz, dar poate fi distal până la nivelul colonului ascendent;

pseudomelena poate fi cauzată de ingestia de fier, bismut, lemn dulce, sfeclă, mure sau cărbune.

3. *Hematochezia*: hemoragie rectală cu sânge roșu-strălucitor sau maro indică de obicei o hemoragie dincolo de ligamentul Treitz, dar poate fi cauzată și de o sângerare rapidă în tractul GI superior (> 1 000 mL).
4. *Testul de sânge ocult în fecale pozitiv, cu sau fără deficiență de fier.*
5. *Simptome ale pierderii de sânge*: de exemplu, amețeală sau dispnee.

MODIFICĂRI HEMODINAMICE

Scăderea ortostatică a tensiunii arteriale >10 mmHg indică de obicei o reducere > 20% a volumului de sânge (± sincopă, amețeală, greață, transpirații, sete).

ȘOCUL

Tensiunea arterială sistolică < 100 mmHg indică de obicei o reducere cu < 30% a volumului de sânge (± paloare, răcirea pielii).

MODIFICĂRI DE LABORATOR

Hematocritul s-ar putea să nu reflecte pierderea sangvină din cauza echilibrării întârziate a lichidului extravascular; ușoară leucocitoză și trombocitoză. În hemoragiile tractului GI superior, nivelul ureei sangvine este crescut.

SEMNE DE PROGNOSTIC NEFAVORABIL

Vârsta > 60 de ani, boli asociate, coagulopatii, imunosupresie, prezentare în șoc, sângerare recurentă, debutul hemoragiei în timpul internării, hemoragie variceală, semne de hemoragie recentă [de exemplu, „vas vizibil" în baza ulcerului (vezi mai jos)].

HEMORAGIA TRACTULUI GI SUPERIOR

CAUZE

Frecvente

Ulcerul peptic (este responsabil pentru aproximativ 50% dintre cazuri), gastropatie [alcool, aspirină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), stres], esofagită, ruptură Mallory-Weiss (ruptură a mucoasei la joncțiunea gastroesofagiană din cauza efortului de vărsătură), varice gastroesofagiene.

Rare

Sânge înghițit (sângerare nazală); neoplasm esofagian, gastric sau intestinal; terapie fibrinolitică și anticoagulantă; gastropatie hipertrofică (boala Ménétrier); anevrism aortic; fistula aortoenetrică (de la grefă aortică); leziune Dieulafoy (vas submucos dilatat); vasculită; boli de țesut conjunctiv (pseudoxantom elastic, sindrom Ehlers-Danlos); discrazii sangvine; neurofibrom; amiloidoză; hemobilie (origine biliară).

EVALUARE

După resuscitarea hemodinamică (vezi mai jos și Fig. 47-1).

- Anamneză și examinare fizică: medicamente (risc sporit de hemoragii ale tractului GI superior și inferior în cazul administrării de aspirină și AINS), antcedente de ulcer sau de hemoragii, antecesente heredo-colaterale, caracteristici ale cirozei sau ale vasculitei etc. Zgomotele intestinale hiperactive susțin o sursă la nivelul tractului gastrointestinal superior.

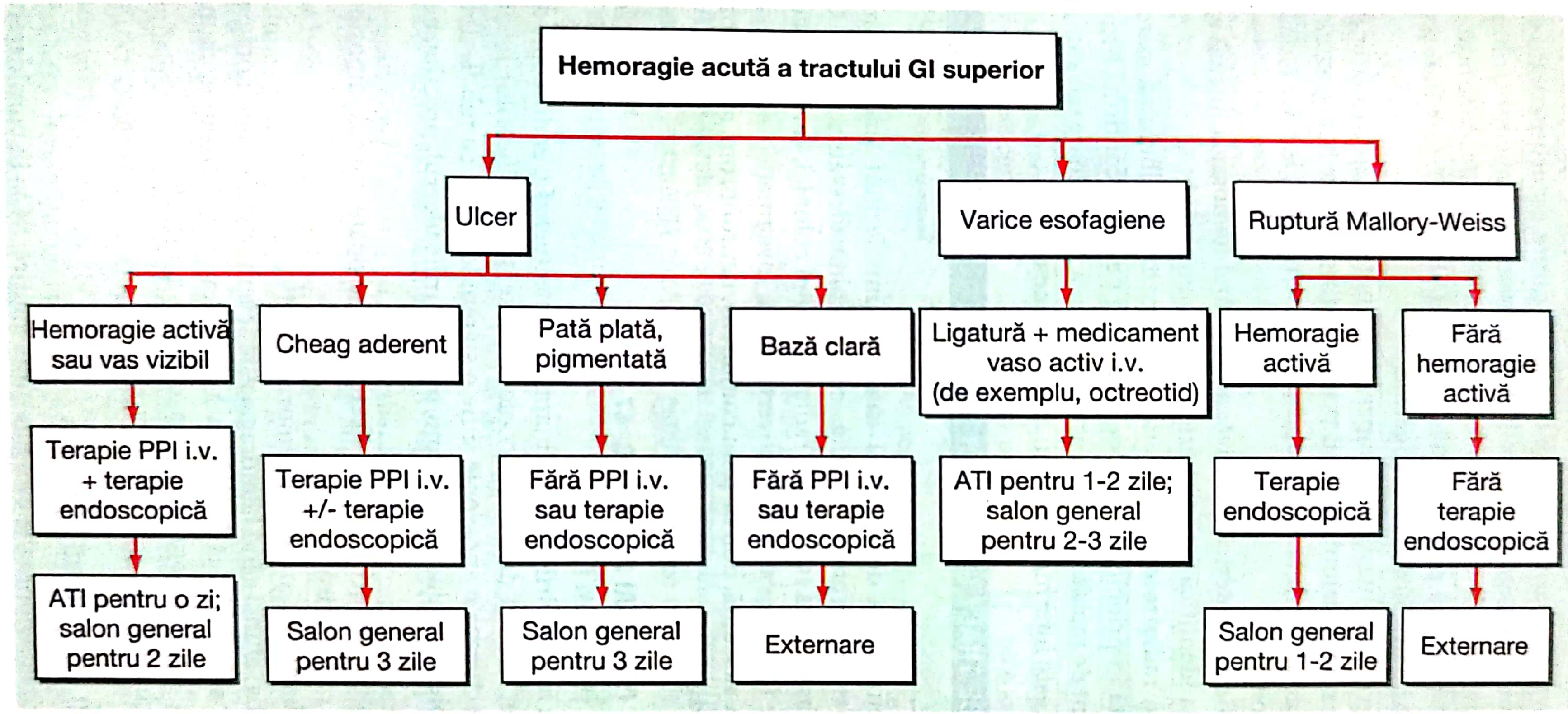


FIGURA 47-1 Algoritm pentru pacienţii cu hemoragie acută de tract GI superior. Recomandările făcute pentru nivelul de îngrijire şi momentul externării presupun că pacientul este stabilizat, fără hemoragii ulterioare sau alte probleme medicale concomitente. ATI, secţia de terapie intensivă; PPI, inhibitor al pompei de protoni.

- Aspirat nazogastric pentru hemoragie macroscopică, dacă sursa (superioară versus inferioară) nu este clară din anamneză; acesta poate fi fals negativ în până la 16% dintre cazuri dacă hemoragia a încetat sau sursa este la nivel duodenal. Testarea aspiratului pentru sânge ocult este lipsită de sens.
- Endoscopie superioară: acuratețe de > 90% dintre cazuri; permite vizualizarea locului hemoragiei și posibilitatea intervenției terapeutice; obligatorie pentru suspiciunea de varice, fistule aortoenterice, permite identificarea unui „vas vizibil" (o arteră proeminentă în craterul ulcerului), care indică risc ridicat (aproximativ 50%) de resângerare.
- Examen baritat al intestinului superior: acuratețe de aproximativ 80% în identificarea unei leziuni, deși nu poate confirma sursa hemoragiei; este o alternativă acceptabilă la endoscopie pentru hemoragia de nivel redus rezolvată sau cronică.
- Arteriografie mezenterică selectivă: atunci când hemoragia intensă exclude posibilitatea identificării sursei prin endoscopie.
- Scanarea cu radioizotopi (de exemplu, eritrocite sau albumină marcate cu ^{99}Tc) folosită în principal ca test de screening pentru a confirma hemoragia este suficient de rapidă pentru ca arteriografie să aibă valoare sau atunci când hemoragia este intermitentă și nu are o origine clară.

HEMORAGII DE TRACT GI INFERIOR

CAUZE

Cauzele hemoragiei de tract GI inferior sunt: leziuni anale (hemoroizi, fisuri), traumatisme rectale, proctită, colită (colită ulcerativă, boala Crohn, colită infecțioasă, colită ischemică, radiații), polipi colonici, carcinom colonic, angiodisplazie (ectazie vasculară), diverticuloză, invaginație, ulcer solitar, discazii sangvine, vasculită, boli de țesut conjunctiv, neurofibrom, amiloidoză, tratament anticoagulant.

EVALUARE (VEZI MAI JOS ȘI FIG. 47-2)

- Anamneză și examen fizic.
- În prezența modificărilor hemodinamice, se efectuează o endoscopie de tract GI superior, urmată de colonoscopie. În absența modificărilor hemodinamice, se efectuează o anoscopie și fie o sigmoidoscopie cu tub flexibil, fie o colonoscopie: se exclud astfel hemoroizii, fisurile, ulcerul, proctita, neoplasmul.
- Colonoscopie: deseori testul de elecție, dar se poate dovedi imposibil dacă hemoragia este masivă.
- Clisma cu bariu: nu are rol în hemoragia activă.
- Arteriografia: atunci când hemoragia este severă (o viteză a hemoragiei > 0,5 mL/minut; s-ar putea să fie necesară scanarea cu radioizotopi, ca mai sus; evidențiază locul hemoragiei sau vasculatura anormală.
- Explorare chirurgicală (ultima măsură).

HEMORAGII CU ORIGINE OBSCURĂ

Frecvent, sursa hemoragiei este intestinul subțire. Se ia în considerare enterocliza intestinului subțire (radiografie cu bariu via intubare perorală a intestinului subțire), testul Meckel, enteroscopie (endoscopia intestinului subțire) sau laparotomie exploratorie cu enteroscopie intraoperatorie.

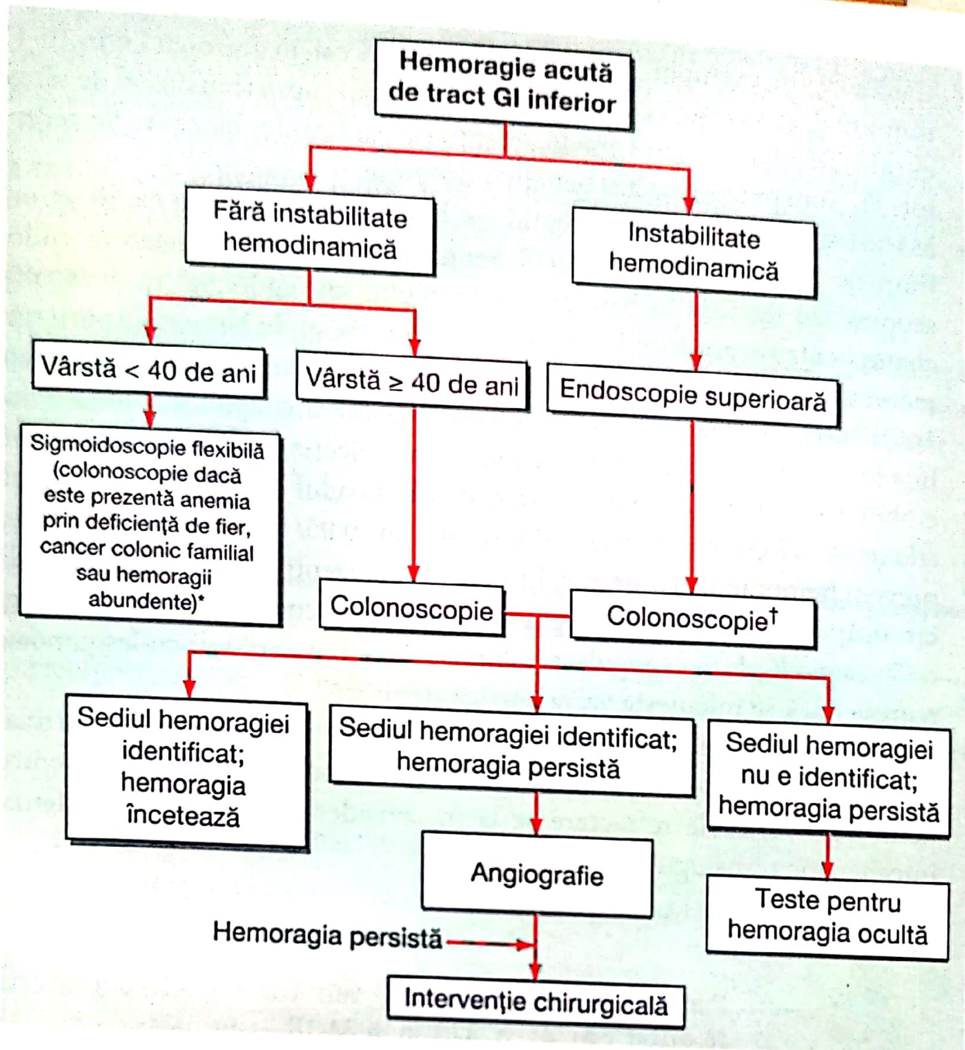


FIGURA 47-2 Algoritm pentru pacienţii cu hemoragie acută de tract GI inferior.
* Unii specialişti recomandă colonoscopia pentru hemoragie rectală de oricare grad la pacienţii < 40 de ani.
† Dacă hemoragia masivă nu permite efectuarea lavajului colonic, se efectuează angiografie.

TRATAMENT **Hemoragie de tract GI superior şi inferior**

- Acces venos cu calibru mare (14-18); linie venoasă centrală pentru hemoragii majore şi pacienţi cu boli cardiace; se monitorizează semnele vitale, diureza, Ht (scăderea s-ar putea să aibă o întârziere). Lavajul gastric nu are beneficii documentate, dar eliberează stomacul înainte de endoscopie. Soluţia salină îngheţată poate liza cheagurile; apa de robinet la temperatura camerei s-ar putea să fie preferată. Ar putea fi necesară intubarea pentru a proteja căile aeriene.
- Transfuzie de sânge izogrup (6 unităţi pentru o hemoragie semnificativă).
- Atunci când sângerarea este masivă echipa chirurgicală trebuie să fie pregătită în orice moment să intervină.
- Susţinerea presiunii sângelui cu lichide izotone (soluţie salină); albumină şi plasmă proaspătă îngheţată la pacienţii cu ciroză; concentrat de eritrocite, dacă este disponibil (sânge integral dacă hemoragia este masivă) ; se menţine Ht > 25-30. Plasmă proaspătă îngheţată şi vitamina K (10 mg s.c. sau i.v.) la pacienţii cirotici cu coagulopatie.

- Calciu i.v. (de exemplu, până la 10-20 mL 10% calciu gluconat i.v. în 10-15 minute) dacă valoarea calciului seric scade (din cauza transfuziei de sânge citrat). Terapia empirică medicamentoasă (antiacide, blocante de receptori H_2, omeprazol) nu are beneficii dovedite.
- Măsuri specifice: *varice*: octreotid (în bolus 50 µg; perfuzie cu 50 µg/oră timp de 2-5 zile), tamponament Sengstaken-Blakemore, scleroza endoscopică sau ligatura în bandă; propranololul sau nadololul în doze suficiente pentru a produce blocada beta reduc riscul de hemoragii variceale recurente sau inițiale (nu se folosesc în cazul hemoragiilor acute) (Cap. 166); *ulcer cu vas vizibil sau hemoragie activă*: coagulare endoscopică bipolară, cu sondă încălzită sau cu laser, sau injecție cu epinefrină; *gastrită:* embolizare sau perfuzie cu vasopresină la nivelul arterei gastrice stângi; *telangiectazii GI:* etinilestradiol/noretisteron (0,05/1,0 mg p.o./zi) ar putea preveni hemoragiile recurente, în special la pacienții cu insuficiență renală cronică; *diverticuloză:* arteriografie mezenterică cu vasopresină intraarterială; *angiodisplazie*: coagulare colonoscopică bipolară sau cu laser, poate regresa dacă se înlcuiește valva aortică stenotică.
- Indicații pentru intervenții chirurgicale de urgență: hemoragii necontrolate sau prelungite, hemoragii recurente severe, fistulă aorto-enterică. Pentru hemoragii variceale refractare se ia în considerare șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (ȘPIT)

Pentru mai multe informații, vezi Laine L.: Gastrointestinal Bleeding, cap. 41, p. 320, în HPIM-18.

CAPITOLUL 48

Icterul și evaluarea funcției hepatice

ICTERUL

Definiție

Icterul se caracterizează prin pigmentarea galbenă a pielii, cauzată de creșterea bilirubinei serice; deseori este mai ușor de observat la nivelul sclerelor. Icterul sclerelor devine evident clinic la o valoare a bilirubinei serice ≥ 51 µmol/L (≥ 3 mg/dL); colorarea galbenă a pielii apare, de asemenea, și la valori serice mari de carotene, dar în aceste cazuri sclerele nu se colorează.

Metabolismul bilirubinei

Bilirubina este produsul principal al descompunerii hemoblobinei eliberate din eritrocitele îmbătrânite. Inițial, aceasta este legată de albumină, transportată la ficat, transformată într-o formă solubilă în apă (glucuronid) de către glucuronozil-transferază, excretată prin bilă și convertită în urobilinogen în colon.

Urobilinogenul este în mare parte excretat prin materiile fecale; o mică parte este reabsorbită și excretată prin rinichi. Bilirubina poate fi filtrată de rinichi doar în forma sa conjugată (măsuratăca fracțiune „directă"); astfel, creșterea nivelului de bilirubină serică *directă* este asociată cu bilirubinuria. Creșterea producției și a excreției de bilirubină (chiar și fără hiperbilirubinemie, așa cum se întâmplă în hemoliză) determină valori ridicate de urobilinogen urinar.

Etiologie

Hiperbilirubinemia apare ca rezultat al (1) supraproducției; (2) afectării recaptării, a conjugării sau a excreției bilirubinei; (3) regurgitării bilirubinei neconjugate sau conjugate din hepatocitele afectate sau canalele biliare lezate (Tabelul 48-1).

TABELUL 48-1 CAUZELE HIPERBILIRUBINEMIEI IZOLATE

I. Hiperbilirubinemia indirectă
   A. Afecțiuni hemolitice
      1. Ereditare
         a. Sferocitoză, eliptocitoză
         b. Deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și piruvat kinaza
         c. Siclemie
      2. Dobândite
         a. Anemii hemolitice microangiopatice
         b. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
         c. Anemie cu celule cu pinteni (acantocite)
         d. Hemoliză imună
         e. Infestații parazitare
            i. Malarie
            ii. Babesioză
   B. Eritropoieză ineficientă
      1. Deficiență de cobalamină, folat, severă de fier și talasemie
   C. Medicamente
      1. Rifampicină, probenecid, ribavirină
   D. Afecțiuni ereditare
      1. Sindrom Crigler-Najjar de tipul I și II
      2. Sindrom Gilbert
II. Hiperbilirubinemie directă
   A. Afecțiuni ereditare
      1. Sindromul Dubin-Johnson
      2. Sindromul Rotor

Evaluare

Prima sarcină în evaluarea pacientului cu icter este de a determina dacă (1) hiperbilirubinemia este conjugată sau neconjugată și (2) dacă alte teste biochimice ale ficatului sunt anormale (Vezi Fig. 48-1 și 48-2, Tabelele 48-2 și 48-3). Examinarea clinică inițială include anamneza (în special durata icterului, pruritul, durerea asociată, factorii de risc pentru afecțiuni transmise parenteral, medicamente, consumul de etanol, istoria recentă a călătoriilor, intervenții chirurgicale, sarcină, prezența oricăror simptome secundare), examinarea fizică (hepatomegalie, sensibilitate în hipocondrul drept, veziculă biliară palpabilă, splenomegalie, ginecomastie, atrofie testiculară, alte semne ale bolii hepatice cronice), teste de sânge pentru funcția hepatică (vezi mai jos) și hemoleucogramă completă.

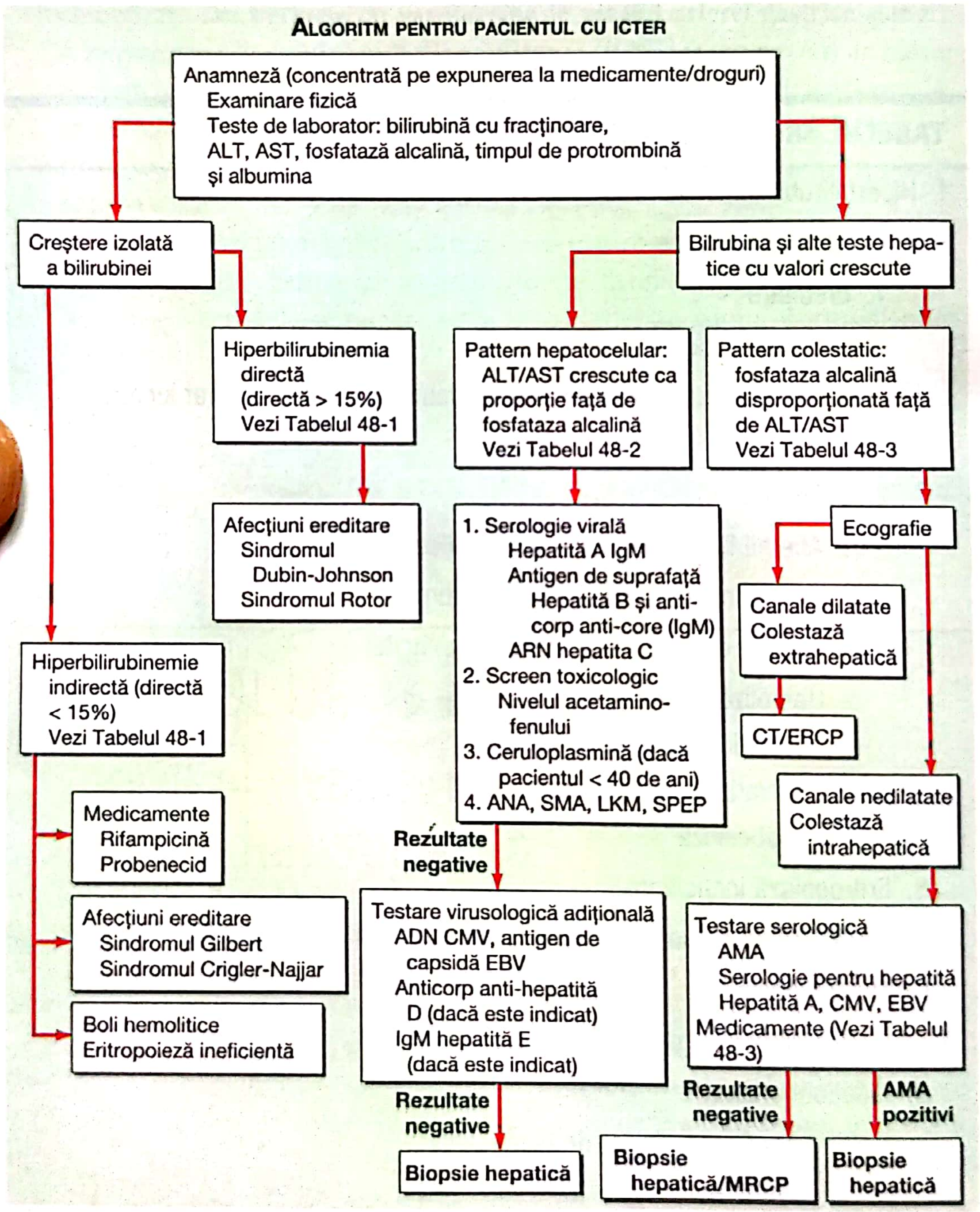


FIGURA 48-1 Evaluarea pacientului cu icter. ALT, alaninaminostrasferază, AMA, anticorpi antimitocondriali; , ANA, anticorpi antinucleari; AST, aspartat aminotransferază, CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr, LKM anticorpi microzomal ficat-rinichi; MRCP, colangiopancreatografie cu rezonanță magnetică; SMA, anticorpi anti-mușchi neted; SPRP, electrofoză serică a proteinelor.

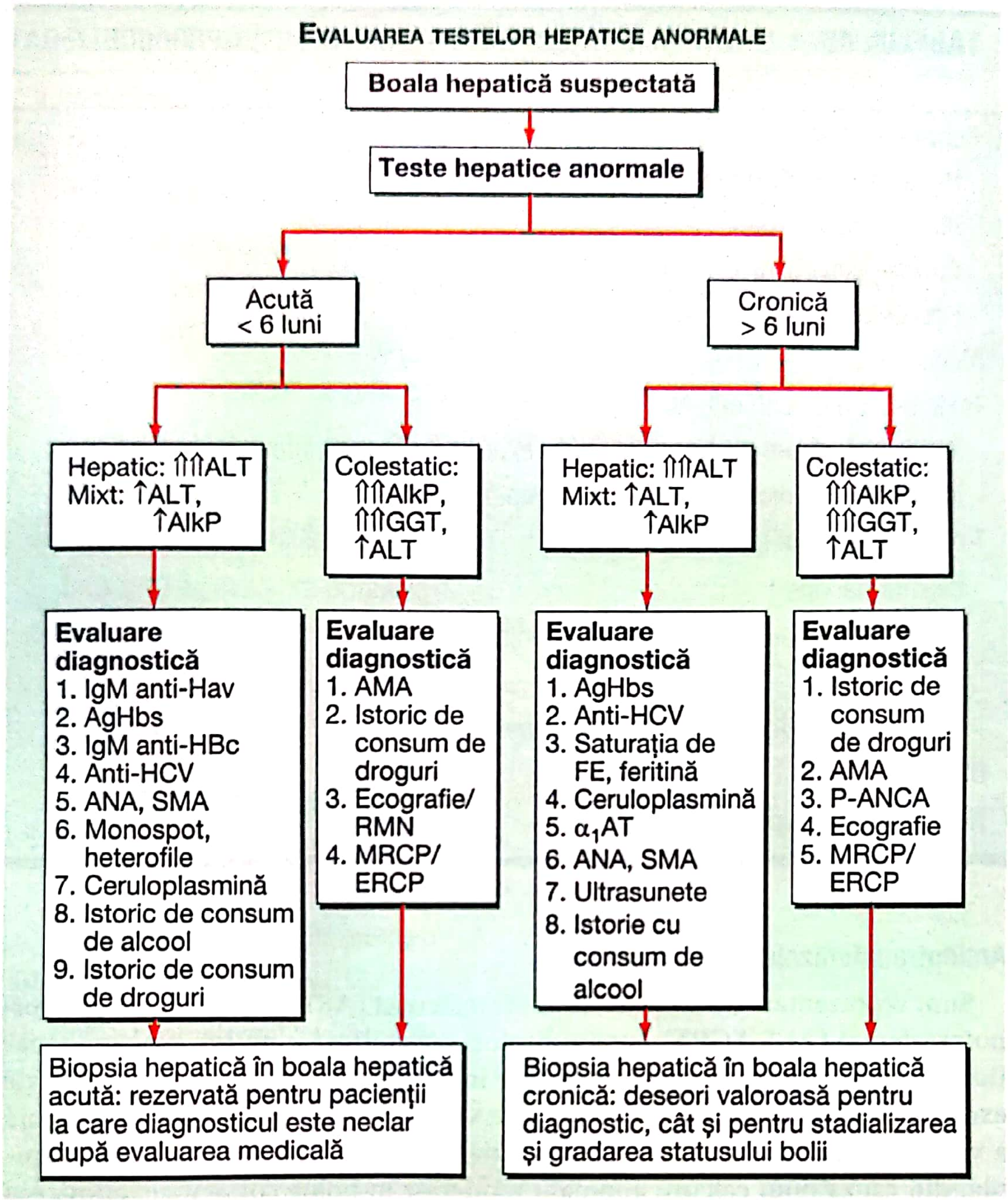


FIGURA 48-2 Algoritm pentru evaluarea testelor hepatice anormale.

Sindromul Gilbert

Se caracterizează prin afectarea conjugării bilirubinei din cauza reducerii activității bilirubin-UDP-glocuronozil-transferazei. Are ca rezultat o hiperbilirubinemie neconjugată ușoară, aproape întotdeauna < 103 μmol/L (< 6 μg/dL). Afectează 3-7% din populație; bărbați/femei 2-7:1.

TESTELE DE SÂNGE PENTRU FUNCȚIA HEPATICĂ

Sunt folosite pentru a identifica prezența bolii hepatice (Fig. 48-2), pentru a diferenția diferitele tipuri de boală hepatică (Tabelul 48-4), pentru a evalua extinderea unei leziuni hepatice deja cunoscute și pentru urmărirea răspunsului la tratament.

Bilirubina

Oferă indicații despre recaptarea hepatică, funcțiile metabolice (conjugare) și extretoare; diferențierea fracției conjugate (directă) de cea neconjugată prin teste chimice (Tabelul 48-1).

TABELUL 48-2 AFECȚIUNI HEPATOCELULARE CARE AR PUTEA PRODUCE ICTER

Hepatita virală
Hepatita A, B, C, D și E
Virusul Epstein-Barr
Citomegalovirusul
Herpes simplex
Alcool
Toxicitatea medicamentelor
Previzibilă, dependentă de doză (de exemplu, acetaminofen)
Imprevizibilă, idiosincrazică (de exemplu, izoniazidă)
Toxine din mediul înconjurător
Clorură de vinil
Ceaiul de Jamaica – alcaloizi pirolizidinici
Kava Kava
Ciuperci sălbatice – *Amanita phalloides* sau *A. verna*
Boala Wilson
Hepatită autoimună

Aminotransferazele (transaminazele)

Sunt reprezentate de aspartat aminotransferază (AST; SGOT) şi alanin aminotransferază (ALT; SGPT); sunt indicatori sensibili ai leziunilor celulelor hepatice; cea mai mare creştere a acestora este întâlnită în necroza hepatocelulară (de exemplu, hepatită virală, leziuni hepatice toxice sau ischemice, obstrucţie acută a venei hepatice), ocazional cu obstrucţia biliară bruscă, completă (de exemplu, din cauza unui calcul); anomalii moderate în bolile colestatice, cirotice şi infiltrative; există o slabă corelare între gradul leziunii hepatice şi nivelul aminotransferazelor; ALT este mai specifică pentru măsurarea leziunilor hepatice deoarece AST se găseşte şi în muşchii striaţi sau alte organe; leziunile hepatice induse de etanol produc de obicei o creştere modestă a valorilor transaminazelor, mai proeminentă a AST faţă de ALT.

Fosfataza alcalină (FA)

Este un indicator sensibil al colestazei, al obstrucţiei biliare (enzima creşte mai rapid decât bilirubina serică) şi al infiltraţiei hepatice; nivelul FA creşte uşor în alte forme de boli hepatice; are specificitate limitată din cauza distribuirii tisulare largi; nivelul FA prezintă creşteri în copilăria normală, sarcină şi boli osoase; izoenzimele specifice pentru ţesuturi pot fi diferenţiate prin fracţionare sau prin diferenţele în stabilitatea la căldură (activitatea enzimatică hepatică este stabilă în condiţii în care activitatea enzimatică osoasă este distrusă).

5'-Nucleotidaza (5'-NT)

Pattern-ul creşterii nivelului 5'-HT în boala hepato-biliară este similar cu fosfataza alcalină; are o specificitate mai mare pentru afecţiunile hepatice; este folosită pentru a determina dacă ficatul sursa creşterii fosfatazei alcaline serice,

TABELUL 48-3 AFECȚIUNI COLESTATICE CARE AR PUTEA PRODUCE ICTER

I. Intrahepatice
- A. Hepatită virală
  1. Hepatită colestatică fibrozantă – hepatita B și C
  2. Hepatita A, virusul Epstein-Barr, citomegalovirus
- B. Hepatită alcoolică
- C. Toxicitatea medicamentoasă
  1. Colestază pură – steroizi anabolici și contraceptivi
  2. Hepatită colestatică – clorpromazină, estolat de eritromicină
  3. Colestază cronică – clorpromazină și proclorperazină
- D. Ciroză biliară primitivă
- E. Colangită sclerozantă primitivă
- F. Ductopenie
  1. Respingerea cronică a transplantelor hepatice
  2. Sarcoidoză
  3. Droguri
- G. Ereditare
  1. Colestază intrahepatică familială progresivă
  2. Colestază recurentă benignă
- H. Colestaza din sarcină
- I. Nutriție parenterală totală
- J. Septicemie nonhepatobiliară
- K. Colestază postoperatorie benignă
- L. Sindrom paraneoplazic
- M. Boli venoocluzivie
- N. Boala grefă-contra-gazdă
- O. Boli infiltrative
  1. TB
  2. Limfom
  3. Amiloidoză

II. Extrahepatice
- A. Maligne
  1. Colangiocarcinom
  2. Cancer pancreatic
  3. Cancer de veziculă biliară
  4. Cancer ampular
  5. Implicare malignă a ganglionilor limfatici ai venei porte

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 48-3 AFECȚIUNI COLESTATICE CARE AR PUTEA PRODUCE ICTER (CONTINUARE)

B. Benigne
1. Coledocolitiază
2. Structuri biliare postoperatorii
3. Colangită sclerozantă primară
4. Pancreatită cronică
5. Colangiopatie asociată-SIDA
6. Sindromul Mirizzi
7. Boli parazitare (ascariază)

în special la copii, femei gravide, pacienţi cu o posibilă afecţiune osoasă concomitentă.

γ-glutamiltranspeptidaza (GGT)

Se corelează cu activitatea fosfatazei alcaline serice. Creşterea este mai puţin specifică pentru colestază decât fosfataza alcalină sau 5'-NT).

TABELUL 48-4 TESTELE HEPATICE ÎN AFECȚIUNILE HEPATOBILIARE

Tipuri de afecțiune	Bilirubina	Aminotrasferazele
Hemoliză/sindromul Gilbert	Normal la 86 µmol/L (5 mg/dL) 85% din cauza fracțiilor indirecte Fără bilirubinurie	Normale
Necroză hepatocelulară acută (hepatită virală și medicamentoasă, hepatotoxine, insuficiență cardiacă acută)	Ambele fracții pot fi crescute Vârful urmează de obicei aminotransferazele Bilirubinurie	Crescute, frecvent > 500 UI ALT > AST
Afecțiuni hepatocelulare cronice	Ambele fracții pot fi crescute Bilirubinurie	Crescute, dar de obicei < 300 UI
Hepatita alcoolică Ciroza	Ambele fracții pot fi crescute Bilirubinurie	AST:ALT > 2 sugerează hepatită alcoolică sau ciroză
Colestază intra- și extrahepatică	Ambele fracții pot fi crescute	Valori normale până la moderat crescute
Icter obstructiv	Bilirubinurie	Rareori > 500 UI
Boli infiltrative (tumori, granuloame); obstrucție parțială a canalelor biliare	De obicei normală	Normale spre ușor crescute

TABELUL 48-4 TESTELE HEPATICE ÎN AFECȚIUNILE HEPATOBILIARE (CONTINUARE)

Fosfataza alcalină	Albumina	Timpul de protrombină
Normală	Normală	Normal
Normal până la < 3 ori valori normale	Normală	De obicei normal. Dacă > 5 x deasupra valorii de control și necorectat de administrarea parenterală de vitamina K, sugerează un prognostic nefavorabil
Normal până la < 3 ori valori normale	Deseori redusă	Deseori prelungit Nu poate fi corectat cu administrarea parenterală de vitamina K
Normal până la < 3 ori valori normale	Deseori redusă	Deseori prelungit Nu se corectează cu administrarea vitaminei K parenteral
Ridicat deseori > 4 ori valori normale	Normală, dacă nu este cronică	Normal Dacă este prelungit, se va corecta cu administrarea de vitamiană K
Ridicat deseori > 4 ori valori normale Fracționat, sau originea hepatică confirmată cu 5' nucleotidaza sau gama-glutamil transpeptidaza	Normală	Normal

Factorii de coagulare (vezi și Cap. 70)

Se evaluează activitatea factorilor de coagulare; prelungirea se produce din cauza deficienței sau inactivității factorilor de coagulare; toți factorii de coagulare cu excepția factorului VIII sunt sintetizați în ficat, iar deficiențele pot apărea rapid în urma unei afecțiuni hepatice extinse așa cum se întâmplă în hepatită, leziuni toxice sau ciroză; este singura măsurătoare foarte rapidă a funcției de sinteză hepatică. Evaluarea factorilor de coagulare este utilă în diagnosticul și prognosticul bolii hepatice acute. Factorii de coagulare II, VII, IX, X funcționează doar în prezența vitaminei K (liposolubilă); prelungirea TP din cauza malabsorbției grăsimilor se diferențiază de boală hepatică prin răspunsul rapid și complet la substituția vitaminei K.

Albumina

Reducerea nivelului seric al albuminei apare ca rezultat al scăderii sintezei hepatice (boala hepatică cronică sau malnutriție prelungită) sau al pierderii excesive prin urină și fecale; este un indicator nu foarte senibil al disfuncției hepatice acute, deoarece timpul de înjumătățire seric este de 2-3 săptămâni; la pacienții cu boală hepatică cronică, gradul hipoalbuminemiei se corelează cu severitatea disfuncției hepatice.

Globulină

Hiperglobulinemie policlonală minoră apare adeseori în bolile hepatice cronice; valori crescute marcante se regăsesc frecvent în hepatita activă cronică *autoimună*.

Amoniacul

Valori crescute în sânge apar ca rezultat al deficienței căilor hepatice de detoxifiere și a șuntării porto-sistemice, așa cum se întâmplă în hepatita fulminantă, expunerea la hepatotoxine și hipertensiunea portală severă (de exemplu, în ciroză); creșterea amoniacului din sânge nu se corelează bine cu funcția hepatică, cu prezența sau gradul encefalopatiei acute.

PROCEDURILE DE IMAGISTICĂ HEPATOBILIARĂ

Ulstrasonografia (US)

Este o examinare rapidă, neinvazivă a structurilor abdominale, nu există expunere la radiații, costul este relativ redus, iar echipamentul este portabil; imaginea și interpretarea depind mult de experiența examinatorului; este în special folositoare pentru detectarea dilatației canalelor biliare și a calculilor biliari (> 95%); este mult mai puțin sensibilă pentru detectarea calculilor intraductali (aproximativ 60%); este cea mai sensibilă modalitate de detectare a ascitei; moderat sensibilă pentru detectarea maselor hepatice, dar excelentă pentru diferențierea structurilor solide de cele chistice; de asemenea, este utilă în direcționarea acului în biopsiile leziunilor suspecte. US-Doppler este folosită pentru determinarea permeabilității și a fluxului sangvin în venele porte și hepatice, și la nivelul șunturilor porto-sistemice; imagistica este îmbunătățită prin prezența ascitei, dar este puternic afectată de prezența gazului intestinal; endoscopia cu US este mai puțin afectată de către gazul din colon și este sensibilă pentru determinarea profunzimii invaziei tumorale prin peretele intestinului.

CT

CT este utilă în special pentru detectarea, diferențierea și direcționarea biopsiilor percutanate pe ac a maselor abdominale, a chisturilor și a limfadenopatiei. CT este îmbunătățită prin folosirea unei substanțe de contrast intestinal și nu este afectată de gazul intestinal; uneori, este mai puțin sensibilă decât US în detectarea calculilor biliari, dar mai sensibilă pentru coledocolitiază; este utilă în diferențierea între anumite forme de boală hepatică difuză (de exemplu, infiltrarea grăsoasă, supraîncărcarea cu fier).

RMN

RMN-ul este mai sensibil în identificarea maselor și a chisturilor hepatice; permite diferențierea cu ușurință a hemangioamelor de alte tumori hepatice; cea mai precisă metodă noninvazivă de evaluare a permeabilității hepatice și a venei porte, invadării tumorale a vaselor; folositoare pentru monitorizarea depunerilor de fier sau cupru în ficat (de exemplu, în hemocromatoză, boala Wilson). Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP) poate fi folositoare pentru vizualizarea capului pancreasului și a căilor pancreatice și biliare.

Scanarea cu radionuclizi

Folosind diferiți compuși radioactivi, diferitele metode de scanare permit evaluarea precisă a excrețiilor biliare (scanări HIDA, PIPIDA, DISIDA); a modificărilor parenchimatoase (scanarea ficatului/a splinei cu coloid technetium sulf) și a anumitor procese inflamatorii și neoplazice (scanarea cu galium); HIDA și scanările înrudite sunt în special folositoare pentru evaluarea permeabilității căilor biliare și excluderea colecistitei acute în situații unde US nu poate stabili diagnosticul; CT-ul, RMN-ul și scanările cu coloizi au sensibilitate similară pentru detectareaa tumorilor hepatice și a metastazelor; CT și combinația de scanări cu coloizi ale ficatului și ale plămânilor sunt sensibile pentru detectarea abceselor subfrenice (suprahepatice).

Colangiografia

Colangiografia este mai sensibilă modalitate de detectare a calculilor căilor biliare, a tumorilor biliare, a colangitei sclerotice, a chisturilor coledocului, a fistulelor şi a scurgerilor de bilă din căile biliare; poate fi realizată fie endoscopic (transampular), fie transcutanat (transhepatic); permite plasarea cateterului de drenaj biliar şi dilataţia de strictură; ruta endoscopică (ERCP) permite evaluarea manometrică a sfincterului lui Oddi, sfincterotomie şi extragerea calculilor.

Angiografia

Este cea mai exactă metodă de determinare a presiunii portale şi a evaluării permeabilităţii şi a direcţiei fluxului în venele portale şi hepatice; extrem de sensibilă pentru detectarea leziunilor vasculare de dimensiuni reduse şi a tumorilor hepatice (de exemplu, carcinom hepatocelular primar); „standardul de aur" pentru diferenţierea hemangioamelor de tumori solide cea mai precisă metodă de studiere a anatomiei vasculare în pregătirea pentru o chirurgie hepatobiliară complicată (de exemplu, şuntul porto-sistemic, reconstrucţia biliară) şi determinarea rezecţiei tumorilor hepatobiliare şi pancreatice. Informaţii anatomice similare (dar nu presiunea intravasculară) pot fi obţinute prin tehnici neinvazive bazate pe CT şi RMN.

Biopsia hepatica percutanată

Este cea mai precisă în bolile ce provoacă modificări difuze în masa hepatică; este posibil să existe erori de preleveare a probelor în afecţiunile infiltrative focale cum ar fi metastazele; nu ar trebui să fie procedura iniţială în diagnosticarea colestaziei.

Pentru mai multe informaţii, vezi Pratt D. S., Kaplan M. M.; Jaundice, cap. 42, p. 324, Ghany M., Hoofnagle J. H.: Approach to the Patient With Liver Disease, cap. 301, p. 2520; şi Pratt D. S., Kaplan M.M.: Evaluation of Liver Function, cap. 302, p. 2527 în HPIM-18.

CAPITOLUL 49
Ascita

DEFINIŢIE

Ascita reprezintă acumularea de lichid în cavitatea peritoneală. Cantităţi mici pot fi asimptomatice; cantităţi crescute provoacă distensie abdominală şi disconfort, anorexie, greaţă, senzaţie de saţietate timpurie, pirozis, durere în flanc şi probleme respiratorii.

DETECTARE

Examinare fizică

La examinarea fizică se evidenţiază: flancuri proeminente, semnul valului, matitate migratorie, „semnul bălţii" (lichidul poate fi detectat prin percuţie abdominală cu pacientul sprijinit pe mâini şi genunchi). Se poate asocia cu

edemul penian sau scrotal, hernia ombilicală sau inghinală, revărsat pleural. Evaluarea trebuie să includă examinare rectal, pelviană, a ficatului și a splinei. Eritemul palmar și angioamele stelate sugerează o ciroză subiacentă. Prezența unui nodul periombilical (*nodulul maicii Mary Joseph*) sugerează o metastază de la o tumoră intestinală sau pelviană.

Ecografie/CT

Sunt examinări foarte sensibile; permit diferențierea între o masă lichidă și una chistică.

■ EVALUARE

Paracenteza diagnostică (50-100 mL) este esențială. Evaluarea de rutină include examinarea macroscopică, conținutul proteic, albumina, glucoza, numărătoarea diferențială a celulelor, colorații Gram și pentru germeni acido-alcoolo-rezistenți, culturi, examen citologic; în anumite cazuri se verifică amilaza, LDH, trigliceridele, culturi pentru tuberculoză (TBC). Rareori, s-ar putea să fie nevoie de laparoscopie sau chiar laparotomie exploratorie. În cazul ascitei din ICC (de exemplu, pericardită constrictivă) este necesară evaluarea prin cateterizare cardiacă dreaptă.

Diagnostic diferențial

Peste 90% dintre cazuri sunt cauzate de ciroză, neplasm, ICC, TBC.

Boli ale peritoneului: infecții (bacteriene, tuberculoză, fungice, parazitare), neoplasme, boli de țesut conjunctiv, febra mediteraneeană familială, endometrioză, peritonită produsă de talc etc.).

Boli care nu implică peritoneul: ciroză, ICC, sindromul Budd-Chiari, boala veno-ocluzivă hepatică, hipoalbuminemie (sindrom nefrotic, enteropatie cu pierdere de proteine, malnutriție), diverse (mixedem, boli ovariene, boli pancreatice, ascită chiloasă).

Clasificarea fiziopatologică folosind raportul de albumină serică-ascitică (SAAG)

Diferența dintre concentrația albuminei în ser și lichidul de ascită ca o reflectare a dezechilibrului presiunilor hidrostatice poate fi folosită pentru a diferenția potențiale cauze ale ascitei (Fig. 49-1).

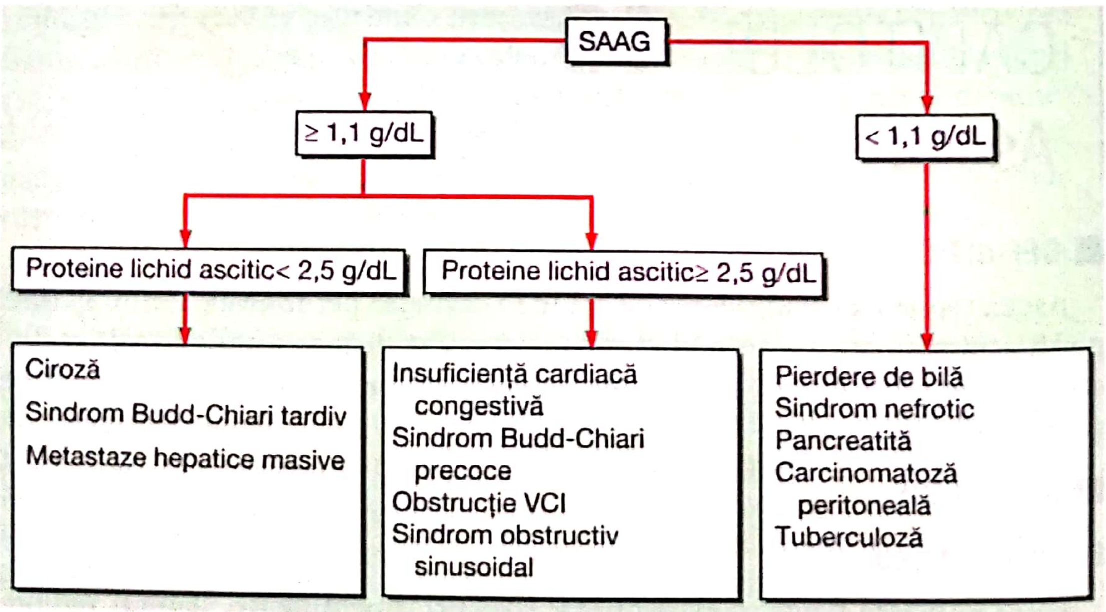


FIGURA 49-1 Algoritm pentru diagnosticul ascitei în funcție de raportul albumină serică: albumină în lichidul de ascită (SAAG). VCI, vena cavă inferioară.

ASCITA CIROTICĂ

Patogeneză

Factori contributori sunt: (1) hipertensiunea portală, (2) hipoalbuminemia, (3) limfă hepatica, (4) retenţie renală de sodiu – secundară hiperaldosteronismului, creşterii activităţii sistemului nervos simpatic (producţia de renină-angiotensină). Evenimentul care a iniţiat problema poate fi vasodilataţia arterială periferică declanşată de către o endotoxină şi citochine, şi mediată de oxidul nitric.

TRATAMENT Ascita cirotică

Mobilizare maximă: aproximativ 700 mL/zi (edemul periferic poate fi mobilizat mai rapid).

1. Restricţie de sare (< 2 g Na/zi).
2. Pentru ascita moderată sunt necesare diuretice; spironolactonă 100-200 mg/zi p.o. (doza poate fi crescută la 400 mg/zi dacă se poate confirma că pacientul urmează o dietă săracă în sodiu şi nu există mobilizare de lichid); furosemidul, 40-80 mg/zi p.o. sau iv, poate fi adăugat dacă este necesar (un risc mai crescut de sindrom hepatorenal, encefalopatie), doza poate fi crescută la 120-160 mg/zi până când se obţine efectul dorit sau apar complicaţiile.
3. Se monitorizează greutatea, Na şi K urinar, electroliţii serici şi creatinina. Dacă ascita este încă prezentă în ciuda măsurilor de mai sus, aceasta este considerată *ascită refractară*. Modalităţile de tratament sunt:
   a. Paracenteză cu extragere de cantităti mari, repetată (5 L) cu perfuzie de albumină (10 g/L de lichid ascitic extras).
   b. Se ia în considerare posibilitatea unui şunt portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS). Cu toate că TIPS este util în tratamentul ascitei, nu s-a demonstrat că această tehnică îmbunătăţeşte rata de supravieţuire şi este adeseori asociată cu encefalopatie.

Prognosticul pentru pacienţii cu ascită cirotică este redus, < 50% dintre pacienţi supravieţuind mai mult de 2 ani după debutul ascitei. Transplantul hepatic se ia în considerare la candidaţii potriviţi la debutul ascitei (Cap 165).

COMPLICAŢII

Peritonită bacteriană spontană

Se suspectează la pacient cirotic care prezintă ascită şi febră, durere abdominală, ascită care se agravează, ileus, hipotensiune arterială, icter care se agravează sau encefalopatie; concentraţia redusă de proteine în lichidul de ascită (activitate opsoninică redusă) este un factor predispozant. Diagnosticul este sugerat de către numărul PMN în lichidului ascitic > 250/μL şi este confirmat de o cultură bacteriană pozitivă (de obicei, *Escherichia coli* şi alte bacterii intestinale; cu toate acestea, pot fi găsite şi bacterii Gram-pozitive, inclusiv *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* şi *Enterococcus* spp.). Tratamentul iniţial constă în cefotaximă 2 g i.v. la 8 ore. Riscul este crescut la pacienţii cu hemoragie a varicelor esofagiene. Se recomandă profilaxia peritonitei bacteriene spotane autnci când pacientul prezintă o hemoragie la nivelul tractului digestiv superior.

Sindromul hepatorenal (HRS)

HRS este caracterizat prin insuficienţă renală funcţională fără o patologie renală; apare la 10% dintre pacienţii cu ciroză avansată sau insuficienţă hepatică acută. Se consideră că apare ca urmare a modificărilor hemodinamicii renale.

Sunt două tipuri de HRS: tipul 1 –funcţia renală scade în 1-2 săptămâni de la prezentare; tipul 2 – se asociază cu o creştere a creatininei serice, dar evoluţia este mai bună. Se observă adesea la pacienţii cu ascită refractară. Tratament: midodrin asociat cu octreotid şi albumină iv. Pentru oricare dintre tipuri, prognosticul este rezervat în absenţa unui transplant de ficat.

Pentru mai multe informații, vezi Corey K. E., Friedman L. S.: Abdominal Swelling and Ascites, cap. 43, p. 330; și Bacon B. R.: Cirrhosis and Its Complications, cap. 308, p. 2592, în HPIM-18

CAPITOLUL 50
Limfadenopatia și splenomegalia

LIMFADENOPATIA

Expunerea la un antigen printr-o leziune cutanată sau mucoasă are ca rezultat preluarea acestuia de către o celulă prezentatoare de antigen şi transportat prin vasele limfatice la cel mai apropiat ganglion limfatic. Vasele limfatice sunt prezente în întregul corp cu excepţia creierului şi a oaselor. Limfa pătrunde în ganglionul limfatic prin vasul aferent şi iese prin vasul eferent. Pe măsură ce celulele prezentatoare de antigen trec prin ganglionii limfatici, ele prezintă antigenul limfocitelor locale. Limfocitele din ganglionul limfatic sunt înlocuite în mod constant de limfocite antigen-naive (nu au memorie imunologică) din sânge. Ele sunt reţinute în ganglionul limfatic prin intermediul unor receptori speciali. Limfocitele B populează foliculii limfoizi din cortex; limfocitele T populează regiunile paracorticale. Atunci când o celulă B întâlneşte un antigen la care imunoglobinele sale de suprafaţă se pot lega, aceasta rămâne în folicul pentru câteva zile şi formează un centru germinativ unde gena imunoglobulinică este mutată într-un efort de a crea un anticorp cu o afinitate mai ridicată la antigen. Celula B migrează apoi în regiunea medulară, se diferenţiază într-o celulă plasmatică şi secretă imunoglobuline în limfa eferentă.

Atunci când un limfocit T aflat într-un ganglion limfatic întâlneşte un antigen pe care îl recunoaşte, proliferează şi migrează în limfa eferentă. Limfa eferentă, încărcată cu anticorpi şi limfocite T specifice antigenului incitant, trece prin mai mulţi ganglioni limfatici în drumul său către canalul toracic care filtrează limfa din aproape tot corpul. Din canalul toracic, limfa intră în circulaţia sangvină la nivelul venei subclaviculare stângi. Limfa de la nivelul capului, al gâtului şi al braţului drept drenează în vena subclaviculară dreaptă. Din sânge, anticorpii şi limfocitele T localizează locul infecţiei.

Limfadenopatia poate fi cauzată de infecţii, boli imunologice, neoplasme, boli de depozitare de lipide sau alte afecţiuni de origine necunoscută (sarcoidoză, boala lui Castleman, Tabelul 50-1). Cele două mecanisme principale ale limfadenopatiei sunt hiperplazia, ca răspuns la un stimul imunologic sau infecţios, şi infiltrarea, de către celule canceroase sau macrofage încărcate cu lipide sau glicoproteice.

TABELUL 50-1 BOLI ASOCIATE CU LIMFADENOPATIA

1. Boli infecțioase
   a. Virale – sindroame infecțioase mononucleozice (EBV, CMV), hepatită infecțitoasă, herpes simplex, herpesvirus 6, virus varicelo- zosterian, rubeolă, rujeolă, adenovirus, HIV, cheratoconjunctivită epidemică, vaccinia, herpesvirus 8
   b. Bacteriene – streptococi, stafilococi, boala zgârieturii de pisică, bruceloză, tularemie, ciumă, șancroid, melioidoză, morvă, tuberculoză, infecție micobacteriană atipică, sifilis primar și secundar, difterie, lepră
   c. Fungice – histoplasmoză, coccidioidomicoză, paracoccidioidomicoză
   d. Chlamidiene – limfogranulomatoza veneriană, trahom
   e. Parazitare – toxoplasmoză, leishamaniază, tripanosomiază, filariază
   f. Rickettsiale – tifos de căpușă tropicală, febra Q, rickettsioză variceloasă
2. Boli imunologice
   a. Artrită reumatoidă
   b. Artrită reumatoidă juvenilă
   c. Boli mixte de țesut conjunctiv
   d. Lupus eritematos sistemic
   e. Dermatomiozită
   f. Sindromul Sjögren
   g. Boala serului
   h. Hipersensibilitate la medicamente – difenilhidantoină, hidralazină, allopurinol, primidonă, săruri de aur, carbamazepină etc.
   i. Limfadenopatie angioimunoblastică
   j. Ciroză biliară primitivă
   k. Boala grefă-contra-gazdă
   l. Asociată cu siliconul
   m. Sindromul limfoproliferativ autoimun
3. Boli maligne
   a. Hematologice – boala Hodgkin, limfom non-Hodgkinian, leucemie limfocitară acută sau cronică, leucemia cu celule păroase, histiocitoză malignă, amiloidoză
   b. Metastatice – din numeroase locații primare
4. Boli de depozitare a lipidelor – Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier
5. Boli endocrine – hipertiroidism
6. Alete afecțiuni
   a. Boala Castleman (hiperplazia ganglionului limfatic gigantic)
   b. Sarcoidoză
   c. Limfadenită dermatopatică
   d. Granulomatoză limfomatoidă

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 50-1 BOLI ASOCIATE CU LIMFADENOPATIA (CONTINUARE)

e. Limfadenită necrotizantă histiocitară
f. Histiocitoză sinusală cu limfadenopatie masivă (boala Rosai-Dorfman)
g. Sindormul ganglionilor limfatici mucocutanate (boala Kawasaki)
h. Histiocitoza X
i. Febra mediteraneeană familială
j. Hipertrigliceridemia severă
k. Transformarea vasculară a sinusurilor
l. Pseudotumora inflamatorie a ganglionilor limfatici
m. Insuficienţa cardiacă congestivă

ABORDAREA PACIENTULUI — Limfadenopatia

ANAMNEZA Vârsta, ocupaţia, expunerea la animale, orientarea sexuală, istoricul de abuz de substanţe, istoric de utilizare a drogurilor, simptomele concomitente influenţează testele diagnostice. La pacienţii cu vârsta > 40 de ani, adenopatia este mai frecvent de origine malignă. Bărbaţii homosexuali pot prezenta adenopatie asociată cu SIDA. Abuzul de alcool şi tutun cresc riscul de neoplasm. Fenitoina poate induce adenopatie. Prezenţa concomitentă a adenopatiei cervicale cu durere de gât sau febră, transpiraţii nocturne şi pierdere în greutate sugerează un anumit diagnostic (mononucleoză în primul exemplu, boala Hodgkin în ultimul).

EXAMINAREA FIZICĂ Localizarea adenopatiei, mărimea, textura ganglionului şi prezenţa sensibilităţii sunt importante în diagnosticul diferenţial. Adenopatie generalizată (trei sau mai multe regiuni anatomice) implică prezenţa unei infecţii sistemice sau a unui limfom. Adenopatia subclaviculară sau scalenică este întotdeauna anormală şi ar trebui să se efectueze o biopsie. Ganglionii limfatici > 4 cm ar trebui biopsiaţi imediat. Ganglionii limfatici cu consistenţă dură (ca piatra), fixaţi de ţesutul moale înconjurător, sunt de obicei un semn al carcinomului metastatic. Ganglionii limfatici sensibili sunt de cele mai multe ori benigni.

TESTE DE LABORATOR De obicei, testele de laborator nu sunt necesare în cazul unei adenopatii localizate. Dacă adenopatia este generalizată, ar trebui mai degrabă să se realizeze o biopsie excizională pentru diagnostic, şi nu un număr mare de teste de lanorator.

TRATAMENT — Limfadenopatia

La pacienţii cu vârsta > 40 de ani, cei cu adenopatie supraclaviculară sau scalenică, cei cu ganglioni > 4 cm în diametru şi cei cu ganglioni duri ar trebui să se efectueze imediat o biopsie excizională. La pacienţii < 40 de ani, cu ganglion de dimensiuni mai mici, cu consistenţă de cauciuc sau sensibili,

o perioadă de 7-14 zile de observație este rezonabilă. Antibioticele empirice nu sunt indicate. Dacă dimensiunile ganglionilor limfatici se reduc, nu mai este nevoie de evaluare mai amănunțită. Dacă se măresc, se indică biopsie excizională.

SPLENOMEGALIA

La fel cum ganglionii limfatici sunt specializață să lupte cu agenții patogeni în țesuturi, splina este organul limfoid specializat să lupte cu patogenii din sânge. Nu are niciun ganglion limfatic aferent. Splina are zone specializate, ca și ganglionul limfatic, pentru crearea de anticorpi (foliculi) și amplificarea celulelor T specifice (teacă periarteriolară limfatică, sau PALS). Pe lângă aceasta are un sistem reticuloendotelial foarte bine dezvoltat pentru eliminarea particulelor și a bacteriilor învelite cu anticorpi. Circulația sangvină prin splină permite acesteia să filtreze patogenii din sânge și să mențină controlul calitativ al eritrocitelor – acelea care sunt îmbătrânite și nedeformabile sunt distruse, iar incluziunile intracelulare (câteodata incluzând patogeni cum ar fi *Babesia* și *Plasmodium*) sunt sacrificate într-un proces denumit corodare (*pitting*). În anumite condiții, splina poate genera celule hematopoietice în locul măduvei hematopoieticee.

Splina normală măsoară aproximativ 13 cm în lungime și 7 cm în lățime, și nu poate fi, în mod normal, palpată. Cu pacientul aflat în decubit lateral drept, se poate detecta matitatea splenică, pin percuție între a noua și a unsprezecea coastă. Palparea se efectuează cel mai bine cu pacientul în decubit dorsal și cu genunchii flectați. Splina poate fi simțită la palpare în timpul inspirului profund. Diagnosticul fizic nu este sensibil. CT sau ecografia sunt teste superioare examinării fizice.

Splenomegalia apare prin trei mecanisme de bază: (1) hiperplazia sau hipertrofia din cauza necesității creșterii funcției splenice (de exemplu, sferocitoză ereditară unde cererea pentru înlăturarea eritrocitelor defecte este ridicată, sau hiperplazia imună ca răspuns la o infecție sistemică sau boală autoimună0; (2) congestie vasculară pasivă din cauza hipertensiunii portale; și (3) infiltrația cu celule maligne, macrofage încărcate cu lipide sau glicoproteine, sau amiloid (Tabelul 50-2). Creșterea masivă, cu splină palpabilă > 8 cm sub marginea costală stângă, reprezintă de obicei un semn de afecțiune limfoproliferativă sau mieloproliferativă.

Numărul de eritrocite, de leucocite și de trombocite din sângele periferic poate fi normal, redus sau crescut, în funcție de afecțiunea subiacentă. Scăderea uneia sau mai multor linii celulare poate indica hipersplenism, sporirea distrugerii. În hipersplenism, splina este înlăturată chirurgical iar citopenia este în general inversată. În absența hipersplenismului, majoritatea cauzelor de splenomegalie sunt diagnosticate pe baza semnelor, a simptomelor și a anomaliilor de laborator asociate cu o afecțiune subiacentă. Splenectomai este rareori realizată pentru scopuri de diagnostic.

Pacienții care au suferit splenectormie au un risc crescut de apariție a septicemiei de la o varietate de microorganisme inclusiv *Pneumococcus* și *Haemophilus influenzae*. Vaccinurile pentru acești agenți ar trebui administrate înainte de splenectomie. Splenectomia compromite răspunsul imunitar la acești antigene T-independente.

TABELUL 50-2 AFECȚIUNI ASOCIATE CU SPLENOMEGALIE ÎN FUNCȚIE DE MECANISMUL PATOGENIC

Splenomegalie cauzată de necesitatea creșterii funcției splenice

Hiperplazia sistemului reticuloendotelial (de la înlăturarea eritrocitelor afectate)
- Sferocitoza
- Siclemie timpurie
- Ovalocitoză
- Talasemie majoră
- Hemoglobinopatie
- Hemoglobinurie paroxistică nocturnă
- Anemie pernicioasă

Hiperplazie imunitară
- Răspuns la infecție (virală, bacteriană, fungică, parazitară)
  - Mononucleoză infecțioasă
  - SIDA
  - Hepatită virală
  - Citomegalovirus
  - Endocardită bacteriană subacută
  - Septicemia bacteriană
  - Sifilis congenital
  - Abces splenic
  - Tuberculoză
  - Malarie
  - Leishmaniaza
  - Tripanosomiază
  - Ehrlichioză

Imunoregulare afectată
- Artrită reumatoidă (sindromul Felty)
- Lupus eritematos sistemic
- Boli vasculare de colagen
- Boala serului
- Anemie hemolitică imunitară
- Trombocitopenie imunitară
- Neutropenie imunitară
- Reacții la medicamente
- Limfadenopatie angioimunoblastică
- Sarcoidoză
- Tireotoxicoză (hipertrofie limfoidică benignă)
- Terapie cu interleukină 2

Hematopoieză extramedulară
- Mielofibroză
- Leziuni ale măduvei hematopoietice din cauza toxinelor, a radiațiilor, a stronțiului
- Infiltrații ale măduvei hematopoietice de către tumori, leucemii, boala Gaucher

Splenomegalie cauzată de debitul sangvin splenic sau portal anormal

- Ciroză
- Obstrucția venei hepatice
- Obstrucția venei porte, intrahepatice sau extrahepatice
- Transformarea cavernoasă a venei porte
- Obstrucția venei splenice
- Anevrism al arterei splenice
- Schistosomiază hepatica
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Echinococoză hepatică
- Hipertensiune portală (oricare dintre cauzele de mai sus): „boala Banti“

TABELUL 50-2 AFECȚIUNI ASOCIATE CU SPLENOMEGALIE ÎN FUNCȚIE DE MECANISMUL PATOGENIC (CONTINUARE)

Infiltrarea splinei	
Depozite intra- sau extracelulare	Boala Hodgkin
Amiloidoza	Sindroame de mieloproliferare (de exemplu, policitemia vera, trombocitoză esențială
Boala Gaucher	Angiosarcoame
Boala Nieman-Pick	Tumori metastatice (melanomul este cel mai frecvent)
Boala Tangier	Granulomul eozinofilic
Sindromul Hurler și alte mucopolizaharidoze	Histiocitoza X
Hiperlipidemie	Hamartome
Infiltrații celulare benigne și maligne	Hemangioame, fibroame, limfagioame
Leucemii (acută, cronică, limfoidă, mieloidă, monocitară)	Chisturi splenice
Limfoame	
Etiologie necunoscută	
Splenomegalie idiopatică	Anemia prin deficiență de fier
Berilioză	

Pentru mai multe informații, vezi Henry P. H., Longo D. L.: Enlargement of Lymph Nodes and Spleen, cap. 59, p. 465, în HPIM-18.

CAPITOLUL 51
Anemia și policitemia

ANEMIA

Conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, anemia este definită ca valoare a concentrației hemoglobinei (Hb) din sânge < 130 g/L (< 13 g/dL) sau a hematocritului (Ht) < 39% la persoanele adulte de sex masculin, respectiv valori ale Hb < 120 g/L (< 12 g/dL) sau ale Ht < 37% la persoanele adulte de sex feminin.

Semnele și simptomele care însoțesc anemia sunt variate, în funcție de gradul anemiei și de timpul scurs de la instalarea acesteia. Cauzele frecvente ale anemiei acute sunt pierderile de sânge (sângerari) și hemoliza. În pierderile acute de sânge hipovolemia domină tabloul clinic; principalele probleme sunt reprezentate de hipotensiunea arterială și scăderea gradului de perfuzare cu sânge a

organelor. Simptomele asociate anemiei cronicizate variază în funcție de vârsta pacientului și asigurarea necesarului de sânge pentru buna funcționare a organele vitale. Anemia moderată este asociată cu oboseala, scăderea capacității de rezistență, dispnee și tahicardie. Tegumentul și mucoasele pacientului prezintă paloare. În cazul în care, atunci cand degetele sunt în extensie, cutele palmare sunt mai deschise la culoare comparativ cu tegumentul din vecinatate, nivelul hemoglobinei este < 80 g/L (8 g/dL). La pacienții cu boală coronariană, pot să apară sau să devină mai frecvente episoadele de angină. La pacienții cu afecțiuni ale arterei carotide pot să apară ca manifestări lipotimia și vertijul.

Diagnosticul anemiei se bazează pe întelegerea fenomenului fiziologic de scădere a numărului de eritrocite circulante în sânge fie din cauza eliberării unui număr mic de eritrocite circulate, fie a intensificării fenomenului de distrugere sau pierdere a acestora. În situația în care cauza este reprezentata de producția inadecvată de eritrocite, eritropoieza este ineficientă fie din cauza unui defect de maturare a eritrocitelor (hematiile eliberate în sânge sunt prea mici sau prea mari ca volum), fie din cauza unei hipoproliferari (caz în care hematiile au dimensiuni normale, dar sunt în număr redus).

Evaluarea de bază include: (1) indicele reticulocitar (IR), (2) examenul frotiului sangvin și al indicilor eritrocitari [în special volumul corpuscular mediu (MCV – *Mean Corpuscular Volume*] (Fig. 51-1).

Indexul reticulocitar (IR) reprezintă o modalitate de evaluare a producerii de eritrocite circulante. Numărul de reticulocite este corectat pentru nivelul Ht și pentru eliberarea timpurie a reticulocitelor medulare (de la nivelul măduvei hematopoietice) în sângele circulant, ceea ce conduce la creșterea duratei de viață a reticulocitelor circulante mai mult de o zi. Astfel, IR = (% reticulocite x Ht /45%) x (1/factorul de corecție). Acest factor de corecție variază în funcție de valoarea Ht: 1,5 pentru Ht = 35%, 2 pentru Ht = 25%, 2,5 pentru Ht = 15%. IR < 2-2,5% implică o producție inadecvată de eritrocite pentru un anumit grad de anemie. IR > 2,5% implică o pierdere sau distrugere exagerată de eritrocite.

Dacă anemia este asociată cu o valoare scăzută a IR, aspectul morfologic al eritrocitelor circulante permite distingerea unor probleme de maturare de statusul hipoproliferativ al măduvei hematopoietice. Defectele de maturare la nivelul citoplasmei, induse de deficiențele de Fe sau problemele de sinteză a hemoglobinei (Hb), determină producerea unor eritrocite mici, cu MCV < 80; defectele de maturare de la nivelul nucleului, consecințe ale deficienței în vitamină B_{12} și folat și ale acțiunii unor medicamente, determină producerea unor eritrocite de dimensiuni mari, caz în care valoarea MCV > 100. În cazul hipoproliferării la nivelul măduvei hematopoietice, eritrocitele sunt, în general, normale din punct de vedere morfologic, dar puține ca număr. Examinarea măduvei hematopoietice permite diagnosticarea stadiilor hipoproliferative medulare, ajutând și la evaluarea anemiei.

Alte teste de laborator indicate în evaluarea formelor particulare de anemie depind de clasificarea inițială a acesteia în funcție de fiziopatologia defectului. Aceste aspecte sunt discutate în detaliu în Cap. 68.

POLICITEMIA (ERITROCITOZA)

Policitemia este definită ca o creștere a numărului de eritrocite circulante peste limitele normale. Având în vedere faptul că nivelul Hb poate fi crescut, valorile anormale pot fi de 170 g/L (17 g/dL) la bărbați și 150 g/L (15 g/dL) la femei. Policitemia este descoperită, de obicei, accidental, în urma analizelor sangvine de rutină. Eritrocitoza relativă, determinată de pierderea volumului de plasmă (de exemplu, deshidratare severă, arsuri), nu reprezinta o creștere reală

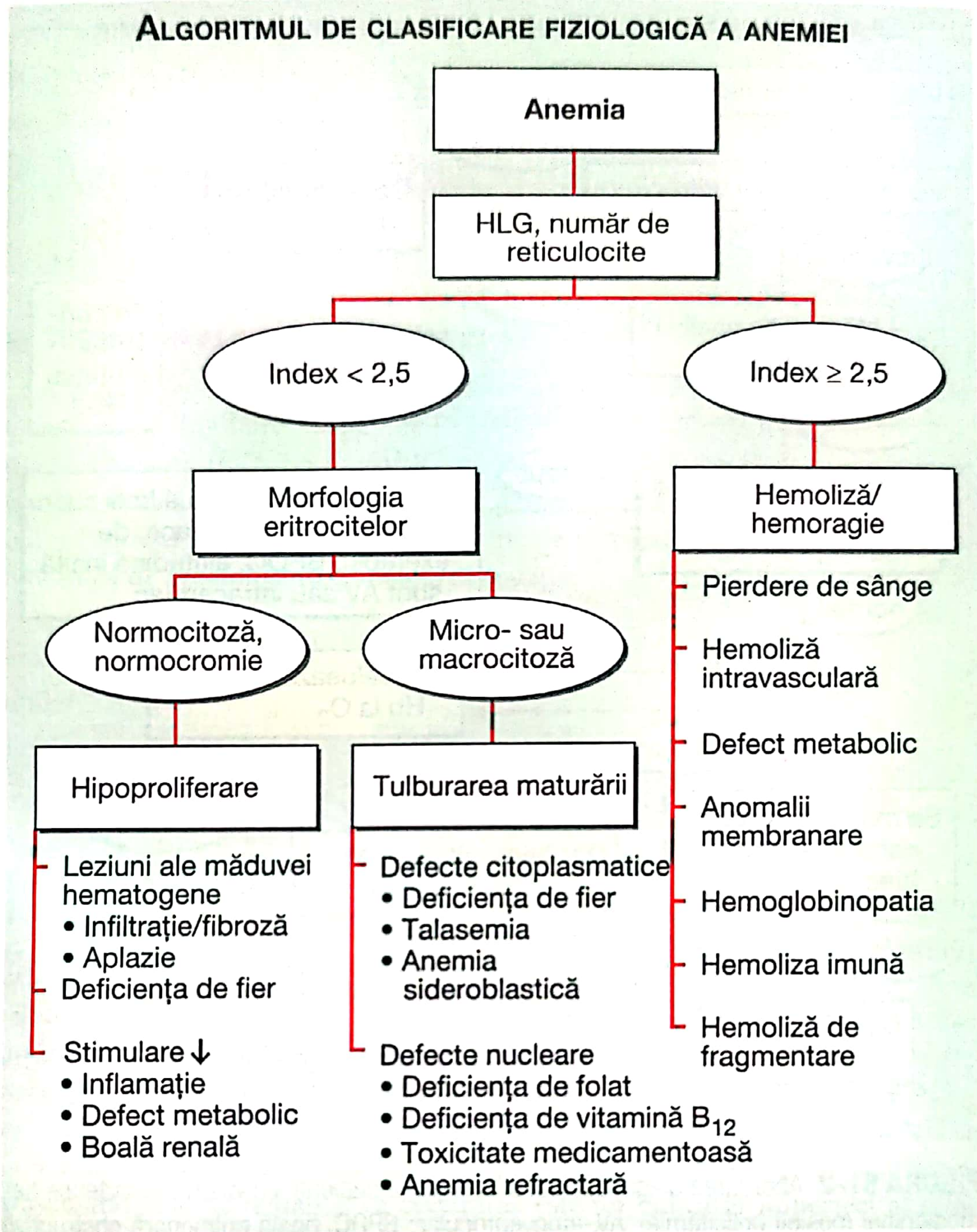


FIGURA 51-1 Clasificarea fiziologică a anemiei.

a masei toatale eritrocitare. Eritrocitoza absolută este reprezentată, în schimb, de o creștere reală a masei totale eritrocitare.

ETIOLOGIE

Cauzele frecvente pot fi: policitemia vera (o boală mieloproliferativă clonală a eritrocitelor), neoplasme care produc eritropoietină (cancer reanal, hemangiom cerebelar), hipoxemie cronică (altitudine înaltă, afecțiuni pulmonare), exces de carboxihemoglobină (la fumători), variante moleculare de hemoblobină cu afinitate crescută, sindromul Cushing, exces de hormoni androgeni. Policitemia vera se distinge de policitemia secundară prin prezența splenomegaliei, a leucocitozei, a trombocitozei, prin creșterea nivelului de vitamină B_{12} și scăderea nivelului de eritropoietină. În Fig. 51-2 este prezentată o modalitate de abordare a evaluării pacienților cu policitemie.

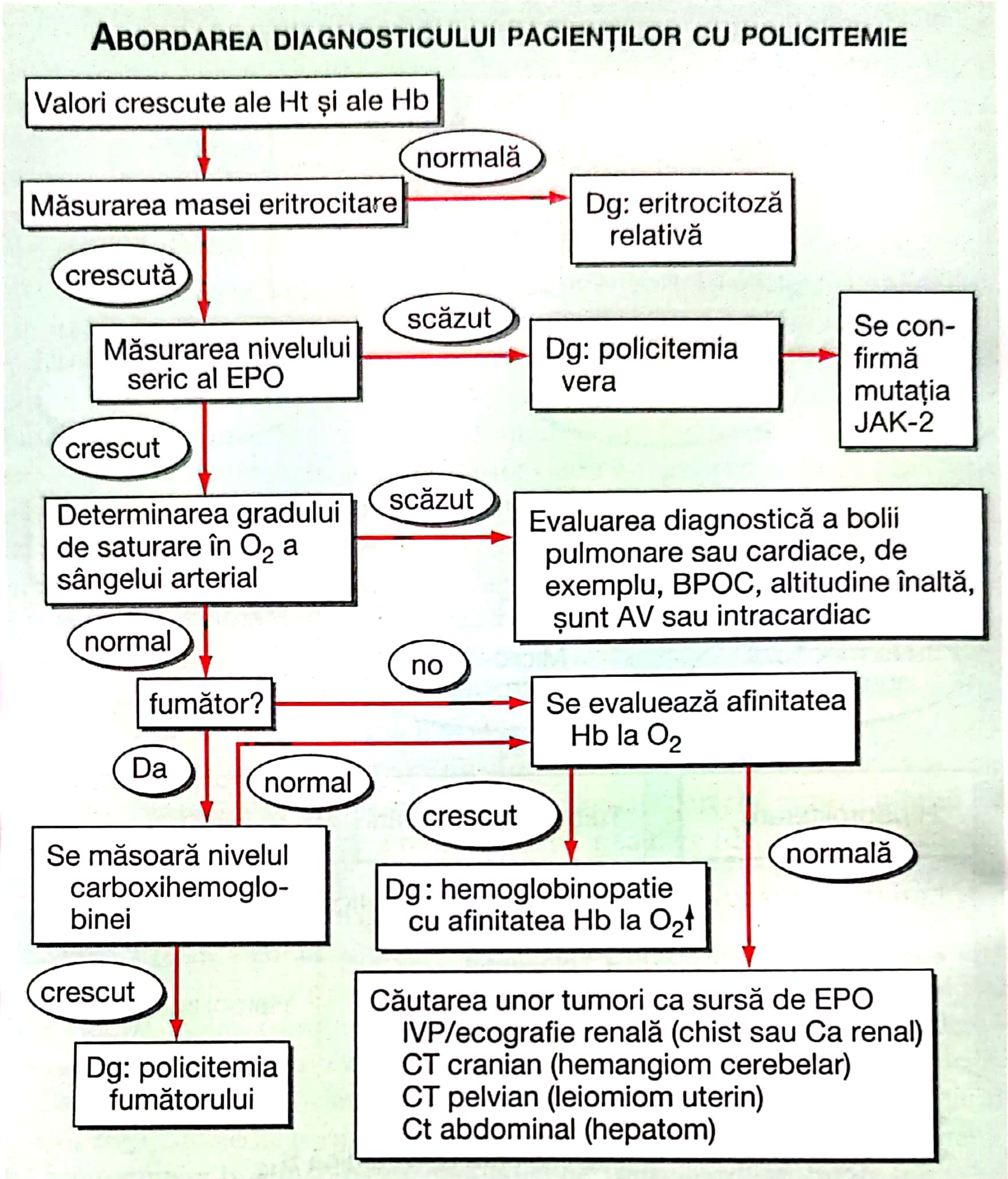


FIGURA 51-2 Abordarea diagnosticului diferențial la pacienții cu valori crescute ale hemoglobinei (posibil policitemie). AV, atrioventricular; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; Dg, diagnostic; EPO, eritropoietină; Ht, hematocrit; Hb, hemoglobina; IVP, pielogramă intravenoasa; CT, tomografie computerizată.

COMPLICAȚII

Cele mai frecvente complicaţii ale policitemiei sunt: creşterea gradului de vâscozitate a sângelui (cu diminuarea capacității de transport al O_2) asociată cu riscul apariţiei unor leziuni ischemice la nivelul organelor şi trombozele.

TRATAMENT **POLICITEMIA**

Flebotomia este recomandată în cazul unor valori ale Ht ≥ 55%, indiferent de cauză, până se ajunge la un interval scăzut spre normal.

Pentru mai multe informații, vezi Adamson J. W., Longo D. L.: Anemia and Polycytemia, cap. 57, p. 448, în HPIM-18.

CAPITOLUL 52

Azotemia și tulburările urinare

TULBURĂRI ALE FUNCȚIEI RENALE, AZOTEMIA

Azotemia reprezintă retenţia de produşi azotaţi reziduali, excretaţi de rinichi. Creşterea nivelului ureei sangvine [> 10,7 mmol/L (> 30 mg/dL)] şi al creatininei [> 133 µmol/L (> 1,5 mg/dL)] este un indicator al afectării funcţie renale. Funcţia renală poate fi estimată prin determinarea clearance-lui creatininei (Cl_{cr}) (normal [> 100 mL/min); acesta poate fi măsurat direct în urina colectată în 24 de ore, folosind următoarea ecuaţie:

$$\text{Clearance-ul creatininei (mL/min)} = (uCr \times uV)/(sCr \times 1440)$$

unde:

1. uCr = creatinina urinară în mg/dL
2. sCr = creatinina serică în mg/dL
3. uV = volumul urinar pe 24 de ore
4. 1 440 = numărul minutelor în 24 de ore

Caracterul „adecvat" sau „complet" al colecţiei este estimată prin volumul urinar şi conţinutul în creatinină; creatinina este produsă şi excretată cu o rată relativ constantă. La bărbaţii cu vârsta între 20 şi 50 de ani, excreţia de creatinină trebuie să fie 18,5-25,0 mg/kg corp; la femeile de aceeaşi vârstă, valoarea este de 16,5-22,4 mg/kg corp. De exemplu, un bărbat cu greutatea de 80 kg va excreta aproximativ 1 500-2 000 mg de creatinină într-un volum de urină „adecvat". De asemenea, excreţia creatininei este influenţată de vârstă şi masa musculară. Este de remarcat că creatinina este un indicator imperfect al ratei de filtrare glomerulară (RFG) deoarece este filtrată de glomeruli şi secretată de celule tubulare proximale; contribuţia relativă a secreţiei tubulare creşte odată cu evoluţia disfuncţiei renale, astfel că clearance-ul creatininei oferă o supraestimare a RFG-ului „real" la pacienţii cu insuficienţă renală cronică. Markerii izotopici care sunt filtraţi, dar nu sunt secretaţi (de exemplu, iothalamat) oferă o estimare mult mai exactă a RFG.

Formula Cockcroft-Gault permite estimarea clearance-ului la creatinină la bărbaţi ţinând cont de scăderea legată de vârstă, greutate corporală şi sex.

$$\text{Clearance-ul la creatinină (mL/min)} = (140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea (kg)}/\text{creatinină plasmatică (mg/dL)} \times 75$$

Această valoare trebuie înmulţită cu 0,85 pentru femei.

De asemenea, RFG poate fi estimată utilizând ecuaţiile bazate pe creatinina serică derivate din studiul Modification of Diet in Renal Disease. „eRFG" este astăzi raportată la creatinina serică în majoritatea laboratoarelor clinice din SUA şi stă la baza clasificării bolilor renale furnizată de National Kidney Foundation (Tabel 52-1).

TABELUL 52-1 CLASIFICAREA BOLII RENALE CRONICE (RECOMANDĂRILE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION)

Stadiul afectării renale	Descriere	eRFG (mL/min/1,73m²)
0	Cu factori de risc pentru IRC[a]	>90
1	Cu dovezi de afectare renală[b]	>90
2	Scădere ușoară a RFG	60-89
3	Scădere moderată a RFG	30-59
4	Scădere severă a RFG	15-29
5	Insuficiență renală	<15

[a] Diabet zaharat, hipertensiune arterială, antecedente heredocolaterale, vârsta înaintată, origine africană.
[b] Examen de urină anormal, hematurie, proteinurie, albuminurie.
Abrevieri: eRFG, rata de filtrare glomerulară estimată; IRC, insuficiență renală cronică; RFG, rata de filtrare glomerulară.

Manifestările afectării funcției renale sunt: supraîncărcare de volum, hipertensiune arterială, tulburări electrolitice (de exemplu, hiperkaliemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie), acidoză metabolică și tulburări hormonale (de exemplu, rezistența la insulină, deficit funcțional de vitamină D, hiperparatiroidism secundar). Când afectarea este severă, se instalează complexul de simptome numit „uremie", care cuprinde unul sau mai multe dintre următoarele semne și simptome: anorexie, disgeuzie, greață, vărsături, letargie, stare confuzională, asterixis, pleurită, pericardită, enterită, prurit, tulburări de somn și gust, fetor amoniacal.

O abordare a pacientului cu azotemie este prezentată în Fig. 52-1.

ANOMALII ALE VOLUMULUI URINAR

Oliguria

Se referă la reducerea producției urinare, de obicei < 400 mL/zi. *Oliguria* reprezintă o reducere mai marcată a volumului urinar, adică < 100 mL/zi. *Anuria* indică absența completă a producției de urină. Oliguria apare în special în cazul depleției de volum și/sau al hipoperfuziei renale, determinând „azotemia prerenală" și insuficiența renală acută (Cap. 148). Anuria este cauzată de obstrucția bilaterală a tractului urinar, un eveniment vascular extrem de grav (disecție sau ocluzie arterială), tromboza venei renale, necroză renală corticală, necroză tubulară acută severă, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, precum și șocul hipovolemic, cardiogenic sau septic. Oliguria nu este considerată niciodată normală, deoarece cel puțin 400 mL de urină maxim concentrată trebuie să fie produși pentru a excreta încărcătura osmolară zilnică.

Poliuria

Poliuria reprezintă un debit urinar > 3 L/zi; este adesea însoțită de nicturie și polakiurie, și trebuie diferențiată de alte afecțiuni mai frecvente asociate cu patologie de tract urinar inferior și micțiuni imperioase sau frecvente (de

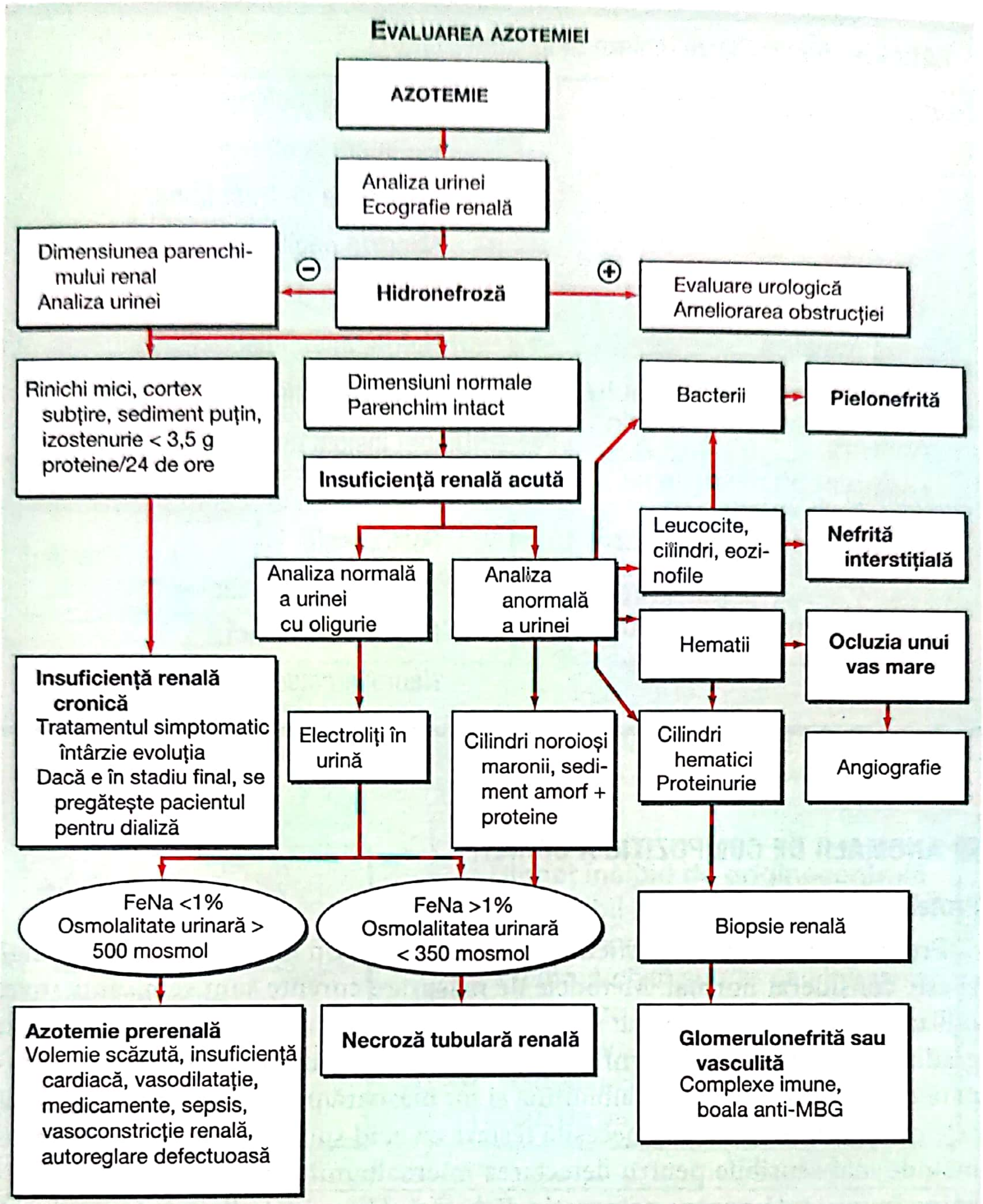


FIGURE 52-1 Abordarea pacientului cu azotemie. FeNa, excreție fracțională a sodiului; MBG, membrană bazală glomerulară. (După Lin J. și Denker B. M.: *HPIM-18.*)

exemplu, cistită, prostatism). Este însoțită frecvent de hipernatremie (Cap. 2). Poliuria (Tabel 52-2) poate apărea ca răspuns la un exces de solvat (de exemplu, hiperglicemie) sau la o anomalie în acțiunea arginin-vasopresinei [AVP, cunoscută și ca hormonul antidiuretic (ADH)]. Diabetul insipid este numit *central*, când cauza este o producție hipotalamică insuficientă de AVP, și *nefrogen*, dacă rezultă din cauza insensibilității renale la acțiunea AVP. Aportul excesiv de apă poate duce la poliurie, dar polidipsia primară determină rareori modificări ale osmolarității plasmei cu excepția cazului de afectare a capacității de diluție urinară. Bolile tubulointerstițiale, tratamentul cu litiu și rezolvarea necrozei tubulare acute sau a obstrucției tractului urinar se pot asocia cu diabetul insipid nefrogen, care este mult mai rar cauzat de mutații ale receptorului AVP V2 sau ale canalului de apă reglat de AVP, aquaporina 2.

Abordarea pacientului cu poliurie este prezentată în Fig. 52-2.

TABELUL 52-2 Cauze majore de poliurie	
Aport excesiv de fluide	Diabet insipid nefrogen
Polidipsia primară	Expunere la litiu
Iatrogenic (fluide i.v.)	Obstrucție de tract urinar
Terapeutic	Necroză papilară
Diuretice	Nefropatie de reflux
Diureză osmotică	Nefrită interstițială
Hiperglicemie	Hipercalcemie
Azotemie	Diabet insipid central
Manitol	Tumori
Substanțe de contrast	Postoperator
	Traumatism cranian
	Meningită bazilară
	Neurosarcoidoză

ANOMALII DE COMPOZIȚIE A URINEI

Proteinuria

Proteinuria este caracteristica bolii glomerulare. Un nivel de maxim 150 mg/zi este considerat normal. Metodele de măsurare curente sunt semicantitative, utilizând un dipstick moderat sensibil care estimează concentrația de proteine; gradul de hidratare poate influența această determinare. Dipstick-urile urinare disponibile detectează albumina și nu măsoară proteinele mici, cum sunt cele cu lanțuri ușoare, care necesită testare cu acid sulfosalicilic. Pot fi utilizate metode mai sensibile pentru detectarea microalbuminurie, o unealtă de screening importantă pentru nefropatia diabetică. Un raport albumină/creatinină urinară > 30 mg/g definește prezența microalbuminuriei.

Evaluarea formală a excreției urinare de proteine necesită colectarea urinei pe 24 de ore (vezi „Anomalii ale funcției renale, Azotemia", mai sus). Raportul proteine/creatinină într-o probă de urină aleatorie oferă o estimare aproximativă a excreției de proteine; de exemplu, un raport proteine/creatinină egal cu 3 se corelează cu aproximativ 3,0 g proteinurie pe zi.

Rata excreției urinare de proteine urinare între 500 mg/zi și 3 g/zi este nespecifică și apare într-o varietate de boli renale (nefroscleroza hipertensivă, nefrita interstițială, boala vasculară și alte boli renale primare cu sau fără implicare glomerulară). Proteinuria mai redusă, tranzitorie (500 mg/zi-1,5 mg/zi) apare după un efort intens, modificări ale poziției corpului, febră sau insuficiență cardiacă congestivă. O rată a excreției de proteine > 3 g/zi se numește *proteinurie nefrotică*, care poate fi însoțită de hipoalbuminemie, hipercolesterolemie și edem (sindrom nefrotic). Sindromul nefrotic se poate asocia cu o varietate de complicații extrarenale (Cap. 152). Un nivel extrem de înalt al proteinuriei (> 10 g/zi) apare în boala cu modificări minime, scleroza segmentară focală primară (FSGS), nefropatiile membranare, glomerulopatia cu colaps (un subtip al FSGS primară) și nefropatia asociată cu HIV.

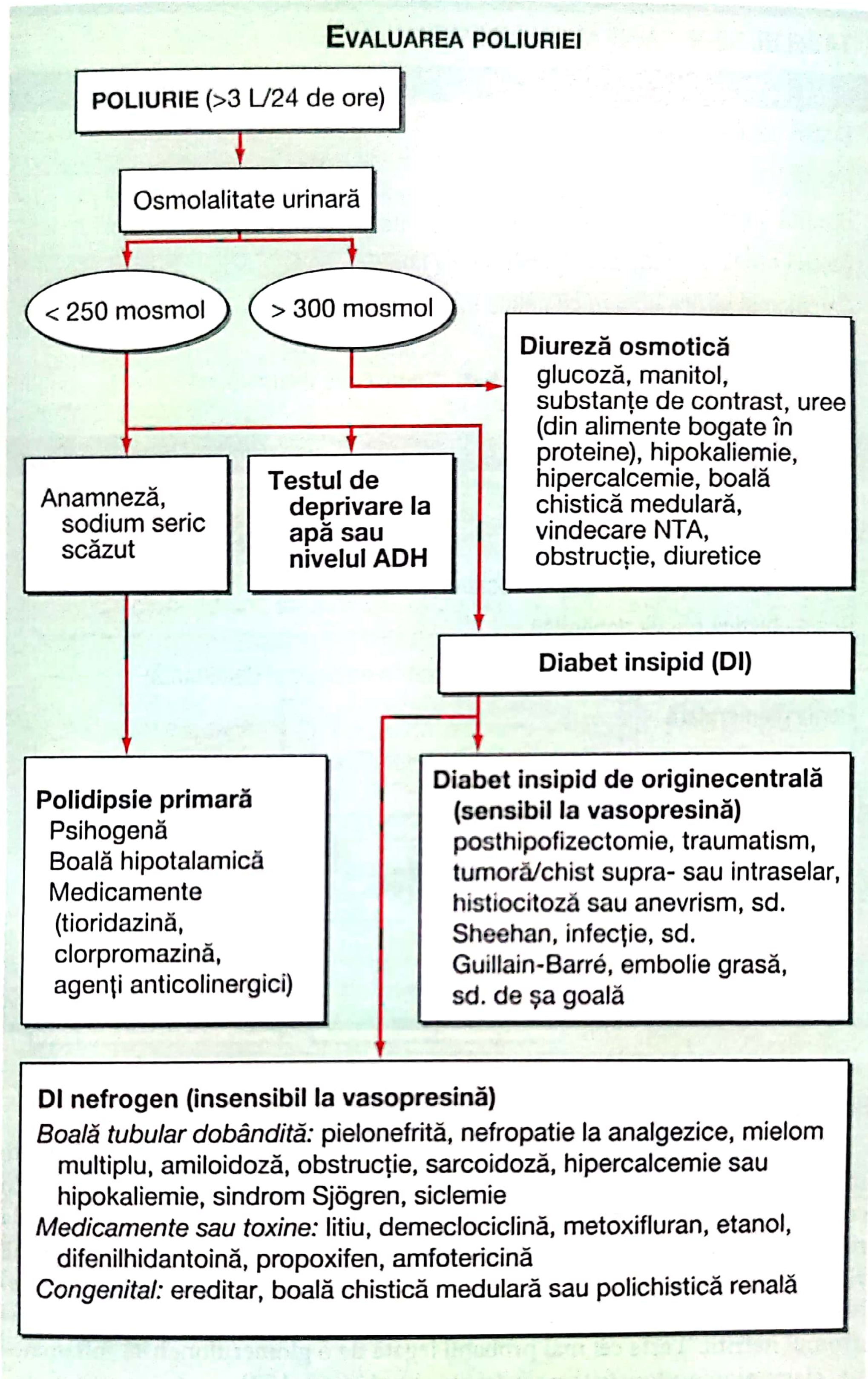


FIGURA 52-2 Abordarea pacientului cu poliurie. ADH, hormon antidiuretic; NTA, necroză tubular acută. (După Lin J. și Denker B. M.: *HPIM-18*.)

Pentru reducerea proteinuriei se folosesc inhibitori ECA sau blocante ale angiotensinei II; reducerea proteinuriei scade rata de progresie către insuficiența renală gravă în nefropatia diabetică și alte glomerulopatii. Terapia specifică pentru o serie de cauze ale sindromului nefrotic sunt discutate în Cap. 152.

TABELUL 52-3 CAUZE MAJORE DE HEMATURIE

Tract urinar inferior
Cistită bacteriană
Cistită interstițială
Uretrită (infecțioasă sau inflamatorie)
Calculi renali eliminați sau în curs de eliminare
Carcinomul vezicii urinare cu celule tranziționale sau al structurilor proximale
Carcinomul vezicii urinare cu celule scuamoase (de exemplu, după schistosomiază)
Tract urinar superior
Carcinomul renal
Chisturi renale legate de vârstă
Alte neoplasme (de exemplu, oncocitom, hamartom)
Boala chistică renală dobândită
Boala chistică renală ereditară (inclusiv forma autozomal dominantă)
Boala glomerulară
Boala interstițială renală, inclusiv nefrita interstițială
Nefrolitiaza
Pielonefrita
Infarctul renal
Hipercalciuria
Hiperuricozuria

Hematuria

Hematuria macroscopică reprezintă prezenţa de sânge vizibil în urină şi este mai caracteristică bolilor tractului urinar inferior şi/sau diatezei hemoragice în comparaţie cu boala renală intrinsecă (Tabel 52-3). Ruptura unui chist în boala renală chistică şi episoadele postfaringitice de nefropatie cu IgA sunt excepţii. Hematuria microscopică (> 1-2 hematii pe câmp microscopic de mare putere) însoțită de proteinurie, hipertensiune arterială și un sediment urinar activ („sindromul nefritic") este cel mai probabil legată de o glomerulonefrită inflamatorie, clasic glomerulonefrita poststreptococică (Cap. 152).

Hemoglobina liberă şi mioglobina sunt detectate pe dipstick; un sediment urinar negativ cu hem intens pozitiv pe dipstick este caracteristic pentru hemoliză sau rabdomioliză, care pot fi diferenţiate pe baza anamnezei şi a testelor de laborator. Cilindrii hematici nu sunt o caracteristică sensibilă, dar când apar, sunt foarte specifici pentru glomerulonefrită. Specificitatea examenului de urină poate fi crescută prin examinarea urinei cu un microscop cu fază de contrast capabil să detecteze hematiile dismorfice („acantocite") asociate cu boala glomerulară.

Abordarea pacientului cu hematurie este prezentată în Fig. 52.3.

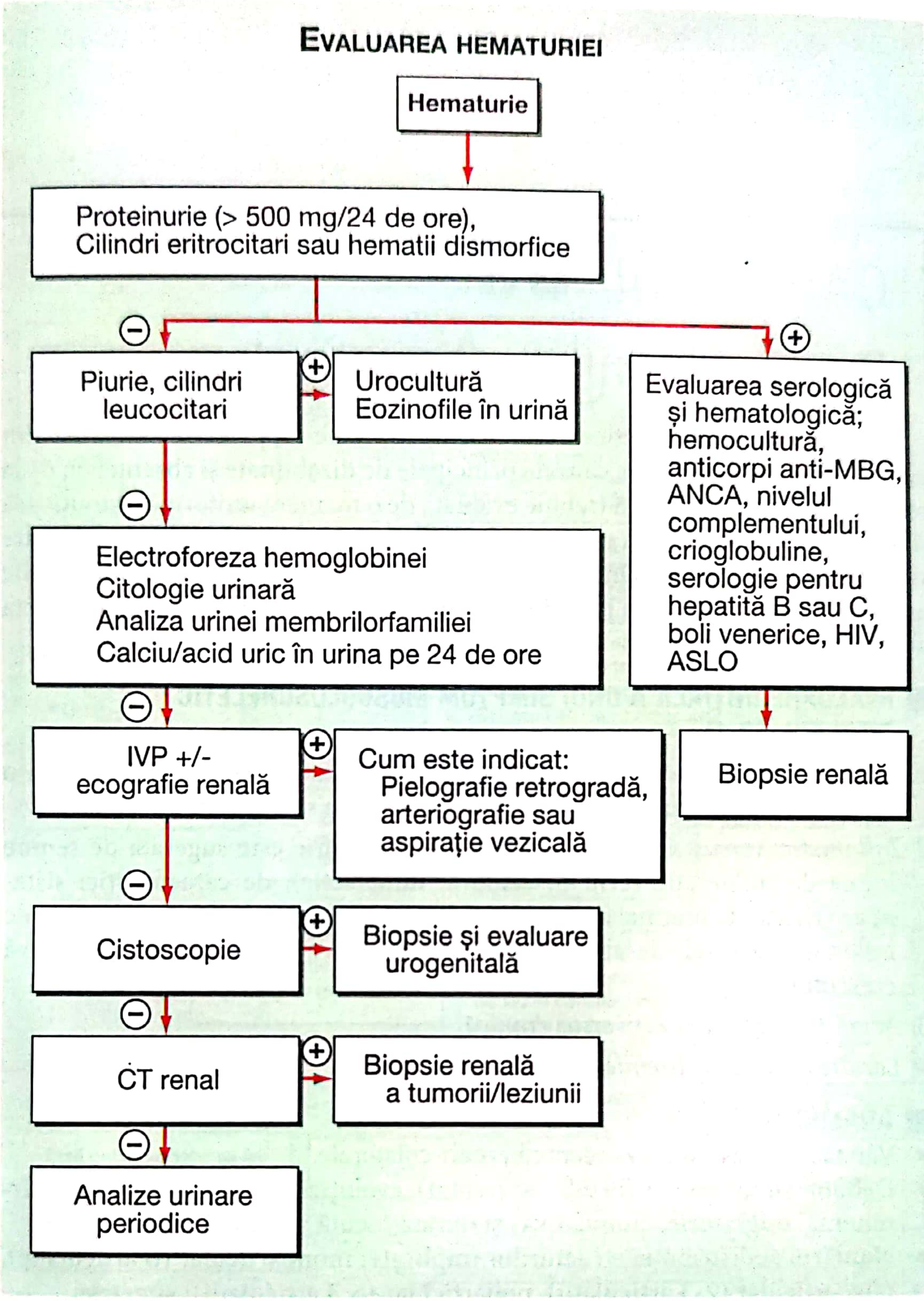


FIGURA 52-3 Abordarea pacientului cu hematurie. ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofile; ASLO, antistreptolizina O; CT, tomografiecomputerizată; HIV, virusul imunodeficienței umane; MBG, membrană bazală glomerulară. (După Lin J. și Benker B. M.: *HPIM-18*.)

Piuria

Piuria poate însoţi hematuria în bolile glomerulare inflamatorii. Piuria izolată este observată mai frecvent în asociere cu o infecţie a tractului urinar superior sau inferior. De asemenea, piuria apare în nefrita interstiţială alergică (adeseori cu preponderenţa eozinofilelor), rejecţia transplantului şi boli tubulointerstiţiale nealergice, neinfecţioase, inclusiv boala renală ateroembolică. Detectarea unei piurii „sterile" (leucocite urinare în absenţa bacteriilor) în condiţii clinice adecvate trebuie să ridice suspiciunea de tuberculoză renală.

Pentru mai multe informații, vezi Lin J., Denker B. M.: Azotemia and Urinary Abnormalities, cap. 44, p. 334, în HPIM-18.

CAPITOLUL **53**

Durerea și inflamația articulară

Acuzele musculoscheletice sunt foarte frecvente în practica medicală din ambulator, fiind una dintre cauzele principale de dizabilitate și absenteism de la serviciu. Durerea articulară trebuie evaluată de o manieră uniformă, minuțioasă și logică pentru a se putea pune un diagnostic corect, a stabili testele necesare și tratamentul adecvat. Durerea și inflamația articulară pot fi manifestările unor boli care afectează în principal sistemul musculoscheletic sau pot reflecta o boală sistemică.

EVALUARE INIȚIALĂ A UNUI SIMPTOM MUSCULOSCHELETIC (VEZI FIG. 53-1)

1. *Articular versus nearticular.* Durerea este localizată la o articulaţie sau la o structură periarticulară, de exemplu ţesut moale sau muşchi?
2. *Inflamator versus neinflamator.* Boala inflamatorie este sugerată de semne locale de inflamaţie (eritem, căldură, tumefacţie), de caracteristici sistemice (rigiditate matinală, oboseală, febră, scădere în greutate) sau semne de inflamaţie la testele de laborator (trombocitoză, VSH sau proteina C-reactivă crescute).
3. *Acută (≤ 6 săptămâni) versus cronică.*
4. *Localizată versus sistemică.*

ANAMNEZĂ

- Vârstă, sex, rasă şi antecedente heredo-colaterale.
- Debutul simptomelor (brusc sau treptat), evoluţie (cronică constantă, intermitentă, migratorie, cumulativă) şi durată (acută versus cronică).
- Numărul şi distribuţia structurilor implicate: monoarticular (o articulaţie), oligoarticular (2-3 articulaţii), poliarticular (> 3 articulaţii); simetria.
- Alte manifestări articulare: rigiditate matinală, efectul mişcărilor asupra simptomelor, caracteristici care ameliorează/agravează semnele şi simptomele.
- Semne şi simptome extraarticulare: de exemplu, febră, rash, scădere în greutate, modificări ale vederii, dispnee, diaree, disurie, parestezii şi paralizii.
- Evenimente recente: de exemplu, traumatisme, administrarea de medicamente, călătorii, alte afecţiuni asociate.

EXAMINARE FIZICĂ

Examinarea fizică completă este esenţială: se acordă atenţie specială tegumentelor, mucoaselor, unghiilor (poate evidenţia prezenţa de mici găuri pe suprafaţa unghiilor în psoriazis), ochilor. De asemenea, se examinează complet şi cu atenţie articulaţiile (atât cele implicate, cât şi cele neimplicate), precum şi structurile periarticulare; examinarea trebuie efectuată într-o manieră organizată, de la cap la picioare sau de la extremităţi spre interior faţă de scheletul axial; trebuie acordată atenţie specială prezenţei sau absenţei:

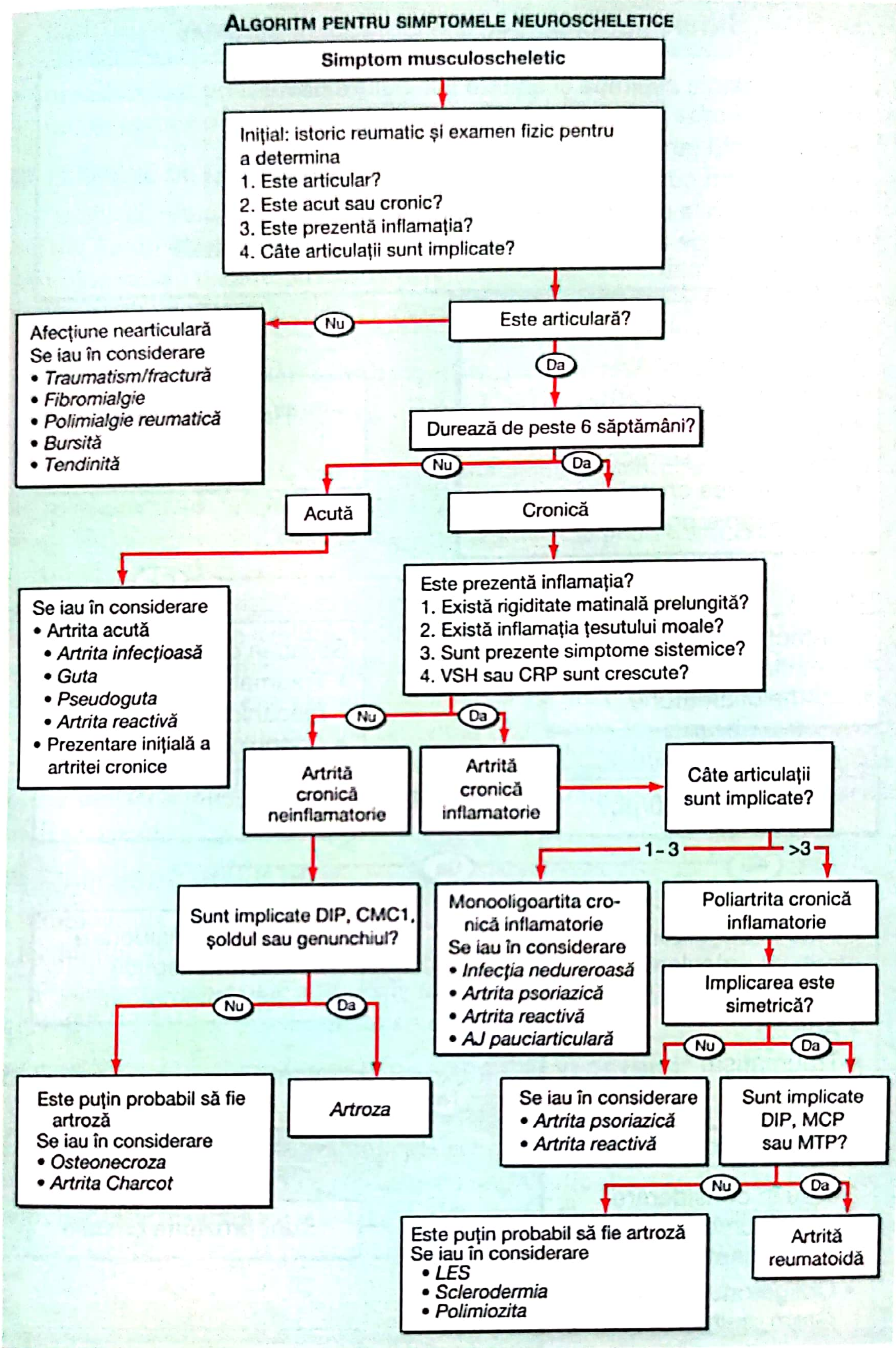


FIGURA 53-1 Algoritm pentru diagnosticul bolilor musculoscheletice; o abordare pentru a formula un diagnostic diferențial. AJ, artrită juvenilă; CMC, carpo-metacarpiene; CRP, proteina C-reactivă; DIP, interfalangiene distale; LES, lupus eritematos sistemic; MCP, viteza de sedimentare a hematiilor.

- căldurii și/sau a eritemului;
- tumefacției;
- îngroșării sinoviale;
- subluxației, a luxației sau a deformării articulației;
- instabilității articulare;

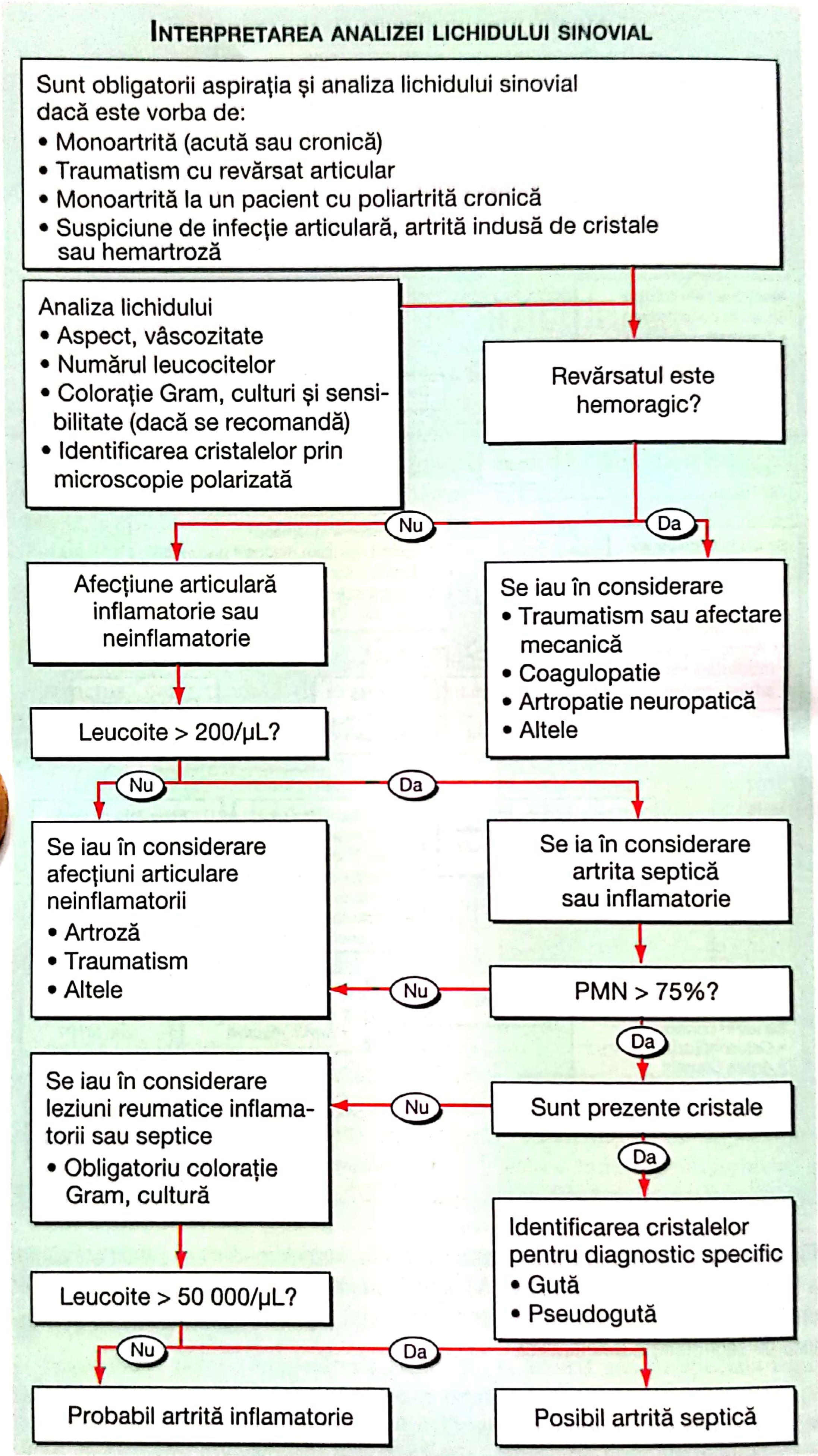


FIGURA 53-2 Abordare algoritmică pentru utilizarea și interpretarea aspirației și a analizei lichidului sinovial. PMN, leucocite polimorfonucleare.

- limitării mişcărilor active sau pasive în articulaţie;
- crepitaţiilor;
- modificărilor poliarticulare;
- modificărilor musculare (slăbiciune, atrofie).

EXAMENE DE LABORATOR

De obicei, evaluarea adiţională este recomandată pentru afecţiuni monoarticulare, traumatice, inflamatorii, cronice sau pentru boli însoţite de modificări neurologice sau manifestări sistemice.

- Pentru toate afecţiunile, evaluarea include: HLG, VSH sau proteina C-reactivă.
- Când există manifestări clinice sugestive: factorul reumatoid, ANA, anticorpi antineutrofilici citoplasmatici (ANCA), titrul antistreptolizinei O (ASLO), anticorpi Lyme.
- Când este suspicionată sau este prezentă o boală sistemică: teste funcţionale renale/hepatice, examen de urină.
- Acidul uric: este util doar în diagnosticul de gută pentru iniţierea tratamentului.
- CPK, aldolaza: se iau în considerare în caz de dureri şi slăbiciune musculară.
- Aspiraţia şi analiza lichidului sinovial: indicate întotdeauna pentru monoartrita acută sau când se suspicionează artropatia indusă de cristale sau infecţioasă. Lichidul sinovial este examinat din punct de vedere: (1) al aspectului şi al vâscozităţii; (2) al numărului de celule cu formulă (se suspicionează artrita septică atunci când numărul de leucociste este > 50 000/μL); (3) al cristalelor utilizând microscopul cu polarizare; (4) al coloraţiei Gram şi al culturilor (Fig. 53-2).

DIAGNOSTIC IMAGISTIC

Radiografia convenţională este utilă pentru diagnosticul şi stadializarea afecţiunilor articulare (Tabelul 53-1).

Procedurile imagistice adiţionale includ: ecografia, scintigrafia cu radionuclizi, CT şi RMN, şi pot fi utile în anumite cazuri clinice.

CONSIDERAŢII SPECIALE PENTRU PACIENŢII VÂRSTNICI

Evaluarea afecţiunilor articulare musculoscheletice la pacienţii vârstnici reprezintă o provocare specială având în vedere debutul insidios şi cronicitatea frecventă a afecţiunii, factorii de confuzie cu alte afecţiuni şi variabilitatea crescută a multor teste diagnostice la acest grup de vârstă. Deşi teoretic toate bolile musculoscheletice pot afecta persoanele vârstnice, anumite afecţiuni sunt în special

TABELUL 53-1 APLICAŢII PENTRU RADIOGRAFIA CONVENŢIONALĂ ÎN BOALA ARTICULARĂ
Traumatism
Suspiciune de infecţie cronică articulară sau osoasă
Dizabilitate articulară progresivă
Implicare monoarticulară
Evaluarea de bază a procesului articular cronic
Când sunt luate în considerare modificări terapeutice (de exemplu, pentru factorul reumatoid)

frecvente. Trebuie acordată atenţie specială identificării consecinţelor reumatice potenţiale ale afecţiunilor medicale intercurente şi ale tratamentelor medicamentoase administrate atunci când se evaluează pacientul geriatric cu acuze musculoscheletice..

Pentru mai multe informaţii, vezi Cush J. J., Lipski P. E.: Approach to Articular and Musculosckeletal Disorders, cap. 331, p. 2818, în HPIM-18.

CAPITOLUL 54
Durerile cervicale şi dorsolombare

DURERILE DORSOLOMBARE

Costurile sociale pentru durerile dorsolombare în SUA sunt de aproximativ 100 de miliarde de dolari anual. Durerile dorsolombare reprezintă cea mai frecventă cauză de incapacitate la pacienţii cu vârsta sub 45 de ani, reprezentând a doua cauză ca frecvenţă pentru vizitele la cabinetul medical în SUA; aproximativ 1% din populaţia SUA prezintă incapacitate din cauza durerilor dorsolombare.

TIPURI DE DURERI DORSOLOMBARE

- *Durerea locală* – este cauzată de întinderea structurilor sensibile la durere care comprimă sau irită terminaţiile nervoase senzitive. Sediul durerii (ruptură, întindere) este lângă zona vertebrală afectată.
- *Durerea iradiată la coloana vertebrală* – poate lua naştere din organele abdominale sau pelviene; nu este influenţată de mişcările obişnuite.
- *Durerea de origine vertebrală* – este localizată la coloana lombară sau poate iradia în membrele inferioare sau fese. Afecţiunile coloanei vertebrale lombare pot determina durere care iradiază în regiunea lombară, în regiunea inghinală sau în partea anterioară a coapselor. Bolile care afectează coloana lombară inferioară pot declanşa dureri care iradiază în fese, partea posterioară şi a coapselor şi, rareori, în gambe sau în picioare.
- *Durerea lombară radiculară* – iradiază de la coloană în membrul inferior, pe teritoriul unei rădăcini nervoase. Tusea, strănutul, ridicatul de greutăţi sau contracţia musculaturii produc dureri.
- *Durerea asociată cu spasm muscular* – are diverse cauze; este însoţită de contractura muşchilor paravertebrali şi posturi anormale.

EXAMINAREA FIZICĂ

Examinarea fizică include abdomenul, pelvisul şi rectul pentru detectarea surselor viscerale de durere. Infecţia poate evidenţia scolioza sau spasmul muscular. Palparea deasupra segmentului spinal afectat poate provoca durere. Durerea care îşi are originea în şold poate fi confundată cu durerea lombară; rotaţia manuală internă şi externă a şoldului, cu gamba şi coapsa flectate reproduce durerea la şold.

Semnul ridicării piciorului întins (RPI) – flexia pasivă a piciorului pe abdomen cu gamba în extensie, pacientul fiind culcat pe spate; RPI produce întinderea rădăcinilor nervoase L5 şi S1 şi a nervului sciatic, care trece posterior de

șold; RPI este pozitiv dacă manevra produce durere. Semnul RPI încrucișat este pozitiv când efectuarea acestei manevre la un picior provoacă durere în picior sau în fesa controlaterală. Semnul RPI inversat se obține cu pacientul în picioare și se efectuează extensia pasivă a coapsei; această manevră întinde rădăcinile nervoase L2-L4, plexul lombosacral și nervul femural care trece anterior de șold.

Examenul neurologic implică și căutarea atrofiei locale, a slăbiciunii, a pierderii reflexelor, a diminuării sensibilității cu distribuție dermatomală. Caracteristicile radiculopatiei sunt prezentate în Tabelul 54-1.

TABELUL 54-1 RADICULOPATII LOMBOSACRALE – ELEMENTE NEUROLOGICE

Rădăcini nervoase lombosacrate	Modificări			Distribuția durerii
	Reflexe	Senzitive	Motorii	
L2[a]	—	Coapsă antero-superior	Psoas (flexia șoldului)	Coapsă anterior
L3[a]	—	Coapsă antero-inferior Genunchi anterior	Psoas (hip flexion) Quadriceps (knee extension) Thigh adduction	Coapsă, genunchi anterior,
L4[a]	Cvadriceps (genunchi)	Partea medială a gambei	Cvadriceps (extensia genunchiului)[b] Adducția coapsei Tibial anterior (dorsiflexia piciorului)	Genunchi, gambă medial Coapsă anterolateral
L5[c]	—	Fața dorsală a piciorului Parte alaterală a gambei	Peronieri (dorsiflexia piciorului)[b] Tibial anterior (dorsiflexia piciorului) Gluteal mediu (abducția șoldului) Flexorii dorsali ai halucelui	Partea lateral a gambei, partea dorsală a piciorului, partea posterolaterală a coapsei, fesele
S1[c]	Gastrocnemian/ solear (gleznă)	Suprafața plantară a piciorului Fața lateral a piciorului	Gastrocnemian/solear (flexia plantară a piciorului)[b] Abductorul halucelui (flexia halucelui)[b] Gluteal mare (extensia coapsei)	Plante, partea posterioară a gambei, a coapsei, fesele

[a] Semnul „ridicării piciorului întins" inversat prezent – vezi examinarea coloanei vertebrale.
[b] Acești mușchi primesc majoritatea fibrelor nervoase de la aeastă rădăcină.
[c] Semnul „ridicării piciorului întins" prezent – vezi examinarea coloanei vertebrale.

TABELUL 54-2 DUREREA DORSOLOMBARĂ ACUTĂ: FACTORII DE RISC PENTRU O CAUZĂ STRUCTURALĂ IMPORTANTĂ

Anamneză
Durerea se agravează în repaus sau noaptea
Antecedente de cancer
Antecedente de infecție cronică (în special pulmonară, cutanată, de tract urinar)
Antecedente de traumatism
Incontinență
Vârsta > 70 de ani
Utilizarea de droguri intravenoase
Administrarea de corticosteroizi
Antecedente de deficit neurologic rapid progresiv
Examinare
Febră neexplicată
Scădere în greutate neexplicată
Durere la percuția coloanei vertebrale
Masă abdominală, rectală sau pelviană
Semnul Patrick sau semnul percuției călcâiului
Semnul ridicării piciorului întins sau semnul ridicării piciorului întins inversat
Deficit neurologic focal progresiv

EXAMENE DE LABORATOR

Studiile de laborator „de rutină" și radiografiile coloanei lombare sunt rareori necesare pentru durerea lombară acută (< 3 luni), dar sunt indicate atunci când sunt prezenți factorii de risc pentru o boală subiacentă gravă (Tabel 54-2). RMN și mielografia CT sunt testele de elecție pentru evaluarea anatomică a coloanei vertebrale. Electromiografia (EMG) și studiile de conducere nervoasă sunt utile pentru evaluarea funcțională a sistemului nervos periferic.

ETIOLOGIE

Discopatia lombară

Această afecțiune este o cauză frecventă de durere lombară sau de membru inferior, care apare mai frecvent la nivelurile L4-L5 și L5-S1. Pierderea sensibilității cu localizare pe un dermatom, reducerea sau absența reflexelor osteotendinoase profunde sau un pattern miotomal al slăbiciunii musculare sunt mai importante pentru localizare față de pattern-ul durerii. De obicei este unilaterală, poate fi bilaterală în cazul herniei de disc centrale mari, care comprimă câteva rădăcini nervoase și produce sindromul cozii de cal (Cap. 200).

Indicații pentru intervenție chirurgicală:

- Deficit motor progresiv la examenul fizic sau leziune progresivă a rădăcinii nervoase demonstrată la EMC.
- Sindromul cozii de cal sau compresia măduvei spinării indicate prin anomalii de funcționare ale colonului sau ale vezicii urinare.

Durere radiculară invalidantă în pofida tratamentului conservator: studiile arată că intervenția chirurgicală ameliorează rapid durerea, dar după 1-2 ani, nu există diferențe de tratamentul chirurgical.

Stenoza vertebrală

Este determinată de îngustarea canalului vertebral, care produce claudicație neurogenă: durere dorsolombară în fesă și în picior, indusă de mers sau ortostatism și ameliorată de ortostatism. Simptomele sunt de obicei bilaterale. Spre deosebire de claudicația vasculară, simptomele sunt provocate de ortostatism, fără mers. Spre deosebire de boala discală, simptomele sunt ameliorate de poziția șezând. Deficitele neurologice focale sunt frecvente; deficite neurologice severe (paralizie, incontinență) sunt rare. Stenoza vertebrală este dobândită (75%), congenitală sau apare prin asociația dintre factorii congenitali și dobândiți.

- Pentru forma ușoară, tratamentul este simptomatic.
- Tratamentul chirurgical este luat în considerare când tratamentul medical nu ameliorează suficient durerea pentru a permite activitățile zilnice sau când sunt prezente semne neurologice de focar. Majoritatea pacienților tratați chirurgical prezintă o ameliorare a durerii lombare sau în membrul inferior; 25% dintre pacienți vor dezvolta stenoze recurente la 7-10 ani de la intervenție.

Traumatismele

Întinderile și luxațiile coloanei lombare descriu leziuni minore, autolimitante, asociate cu durere dorsolombară. *Fracturile vertebrale* produse de traumatisme constau în despicare sau compresie anterioară a corpurilor vertebrale; de asemenea, se pot produce fracturi cominutive, implicând nu numai corpul vertebral, ci și elementele posterioare. Alterările neurologice se asociază frecvent cu fracturile vertebrale; este indicat tratamentul chirurgical precoce. În traumatismele moderate sau severe se recomandă CT pentru a evalua afectarea coloanei vertebrale; CT este superioară radiografiei de rutină pentru boala osoasă. Cea mai frecventă cauză a *fracturii netraumatice* este osteoporoza; alte cauze pot fi: osteomalacia, hiperparatiroidismul, mielomul multiplu sau carcinomul metastatic.

Spondilolistesis

Spondilolistesis este alunecarea anterioară a corpului vertebral, lăsând în urmă elementele posterioare (mai frecvent L5 pe S1, mai rar L4 pe L5); poate produce durere lombară sau radiculopatie/sindromul cozii de cal (Cap. 200).

Osteoartrita (spondiloza)

Se caracterizează prin durere lombară accentuată de mișcare și asociată cu rigiditate. Incidența crește cu înaintarea în vârstă; elementele radiologice nu se corelează cu intensitatea durerii: osteofitele sau osteofitele asociate cu afectarea discului vertebral cauzează și contribuie la producerea stenozei canalului medular central, a stenozei recesului lateral sau a îngustării găurii intervertebrale.

Metastazele vertebrale

Durerea dorsolombară este simptomul neurologic cel mai frecvent la pacienții cu cancer sistemic și poate fi simptomul care determină pacientul să se prezinte la medic; tipic, durerea nu este ameliorată de repaus. Carcinomul metastatic, mielomul multiplu și limfoamele sunt tumori maligne care implică frecvent coloana vertebrală. RMN sau mielografia-CT sunt examenele care demonstrează metastazele la nivelul corpului vertebral; spațiul discal nu este implicat.

Osteomielita vertebrală

Se caracterizează prin durere dorsolombară neameliorată de repaus, sensibilitatea vertebrală a segmentului implicat și creșterea VSH. Sursa primară a infecției este reprezentată de plămâni, tractul urinar sau piele; abuzul de droguri i.v. este un factor de risc. Sunt frecvente distrugerea corpurilor vertebrale și a spațiilor discale. Abcesul epidural lombar se manifestă prin durere dorsolombară și febră; examinarea fizică poate fi normală sau poate evidenția manifestări radiculare, implicarea măduvei spinării sau sindromul cozii de cal.

Arahnoidita adezivă lombară

Această afecțiune poate urma unui răspuns inflamator la lezarea spațiului subarahnoidian; fibroza produce adeziuni ale rădăcinilor nervoase, evidențiate cel mai bine pe RMN; tratamentul are rezultate slabe.

Afecțiuni autoimune

Sunt implicate spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă, sindromul Reiter, artrita psoriazică și boala inflamatorie intestinală cronică. Spondilita anchilozantă este mai frecventă la pacienții de sex masculin cu vârsta < 40 de ani și se manifestă prin durere dorsolombară în timpul nopții și rigiditate matinală, VSH crescut și HLA-B27 prezent; durerea se ameliorează la mișcare, dar nu și în repaus.

Osteoporoza

Osteoporoza se caracterizează prin pierderea importantă de masă osoasă în multe situații: hiperparatiroidism, utilizare cronică de corticosteroizi, imobilizare, alte afecțiuni medicale sau îmbătrânirea (în special la femei). Singura manifestare este durerea lombosacrală exacerbată de mișcare; durerea poate să apară și la nivelul coloanei toracice superioare.

Bolile viscerale (Tabelul 54-3)

Bolile pelviene determină durere iradiată în regiunea sacrată, bolile abdominale joase – în regiunea toracică inferioară sau lombară superioară. Semnele locale sunt absente; mișcările normale ale coloanei nu sunt însoțite de durere. Ruptura unui anevrism aortic abdominal poate produce durere dorsolombară izolată.

TABELUL 54-3 CAUZELE VISCERALE ALE DURERII DORSOLOMBARE
Stomac (perete posterior) – veziculă biliară – calculi biliari
Pancreas – tumoră, chisturi, pancreatită
Retroperitoneală – hemoragie, tumoră, pielonefrită
Vasculară – anevrism de aortă abdominală, tromboză de venă sau arteră renală
Colon – colită, diverticulită, neoplasm
Ligamente uterosacrale – endometrioză, carcinom
Malpoziție uterină
Dureri menstruale
Infiltrație neoplazică a nervilor
Neuroză de iradiere (tumori/nervi)
Prostată – carcinom, prostatită
Renal – calculi renali, boală inflamatorie, neoplasm, infecție

Alte afecţiuni

Se pot asocia: durere dorsolombară cronică fără etiologie clară, afecţiuni psihice, abuzul de substanţe.

TRATAMENT Durerea dorsolombară

DUREREA DORSOLOMBARĂ ACUTĂ

- Durere cu durată < 3 luni.
- Când lipseşte durerea la nivelul membrelor inferioare, prognosticul este excelent; recuperarea completă se produce la 85% dintre cazuri.
- Managementul este controversat, deoarece există doar puţine studii clinice bine controlate.
- Dacă „factorii de risc" sunt absenţi (Tabel 54-2), tratamentul iniţial este simptomatic şi nu sunt necesare teste diagnostice.
- Studiile clinice nu au putut demonstra niciun beneficiu al repausului la pat > 2 zile. Posibilele beneficii ale reluării timpurii a activităţii sunt menţinerea antrenamentului cardiovascular, îmbunătăţirea nutriţiei discului şi a cartilajului, îmbunătăţirea rezistenţei osoase şi a forţei musculare, şi creşterea nivelului endorfinelor.
- Un tratament de durată scurtă prin manipulare spinală lombară sau fizioterapie reprezintă o opţiune rezonabilă.
- Lipsesc dovezile în sprijinul tratamentului lombalgiei prin acupunctură, ultrasunete, diatermice, stimulare nervoasă electrică transcutanată, biofeedback, magneţi, tracţiune sau stimulare electrică.
- Autoaplicarea de gheaţă şi căldură sau folosirea talonetelor sunt opţionale având în vedere costul redus şi riscurile.
- Infecţiile, fracturile, tumorile coloanei vertebrale şi deficitele neurologice rapid progresive necesită evaluare diagnostică rapidă.
- Tratamentul medicamentos al durerii dorsolombare include AINS şi acetaminofen (Cap. 6).
- Relaxantele musculare (ciclobenzaprina) pot fi utile, dar au ca efect secundar sedarea.
- Analgezicele opioide nu s-au dovedit mai eficiente faţă de AINS sau acetaminofen în tratamentul durerilor dorsolombare.
- Nu există dovezi în sprijinul utilizării glucocorticoizilor administraţi p.o. sau injectabili epidural.

DUREREA DORSOLOMBARĂ CRONICĂ

- Este definită ca durere cu durata > 12 săptămâni; diagnosticul diferenţial include majoritatea afecţiunilor descrise în acest capitol.
- Multe boli care determină lombalgia cronică sunt diagnosticate prin combinarea studiilor neuroimagistice cu cele electrofiziologice (EMG/conducere nervoasă); diagnosticul de radiculopatie este mult mai sigur când există concordanţă între rezultatele evaluării neuroimagistice, ale EMG şi ale examenului neurologic. Tratamentul nu trebuie să se bazeze numai pe elementele neuroimagistice: până la 33% dintre adulţii tineri asimptomatici prezintă hernie de disc lombar vizibilă la CT sau RMN.
- Managementul nu se poate baza doar pe o simplă abordare algoritmică. În general, tratamentul se bazează pe identificarea cauzei subiacente; când nu este găsită o cauză specifică, este necesar tratament conservator.
- Tratamentul medicamentos şi măsurile privind confortul pacientului sunt similare celor pentru lombalgia acută.

- Studiile clinice susţin utilizarea programelor de exerciţii fizice; sunt eficiente pentru reintoarcerea pacienţilor la lucru, pentru diminuarea durerii şi pentru îmbunătăţirea distanţelor de mers.
- Ar putea fi folosită şi terapia cognitiv-comportamentală, dar rezultatele pe termen lung sunt neclare.
- Terapiile alternative, incluzând manipularea spinală, acupunctura şi masajul, sunt frecvent folosite, dar studiile clinice în ceea ce priveşte eficienţa acestora au rezultate incerte.
- Unii pacienţi au raportat erducerea durerii pe termen scurt în cazul stimulării nervoase electrice percutanate, dar un studiu clinic recent nu a reuşit să-i demonstreze eficacitatea.
- Injectarea de glucocorticoizi epidural şi la nivelul faţetelor articulaţiilor intervertebrale nu este eficientă în absenţa radiculopatiei.
- Intervenţia chirurgicală în lombalgia cronică fără radiculopatie este controversată, studiile clinice nedemonstrând eficacitatea acesteia.

DUREREA CERVICALĂ ŞI DE UMĂR

Durerea cervicală apare în mod neobişnuit în afecţiuni ale coloanei cervicale şi ale ţesuturilor moi ale gâtului; în mod tipic este declanşată de mişcările gâtului şi poate fi însoţită de sensibilitate focală şi de limitarea mişcărilor.

ETIOLOGIE

Traumatismele coloanei cervicale

Traumatismele coloanei cervicale (fracturi, subluxaţii) au risc de compresie; imobilizarea imediată a gâtului este esenţială pentru a minimaliza deplasările segmentelor vertebrale cervicale instabile.

Leziunea flexie-extensie („whiplash") este cauzată de traumatisme (de obicei, accidente de maşină), care determină leziuni musculoligamentare cervicale prin hiperflexie sau hiperextensie. Acest diagnostic exclude pacienţii cu fracturi, hernie de disc, traumatisme craniene, manifestări neurologice focale sau alterarea stării de conştienţă.

Discopatia cervicală

Hernia de disc cervicală inferioară este o cauză frecventă de durere şi parestezii cervicale, de umăr, de braţ şi de mână. De regulă, apar durere cervicală (accentuată de mişcările gâtului), rigiditate şi limitarea amplitudinii mişcărilor gâtului. Compresia rădăcinilor nervoase poate determina iradierea durerii în umăr sau în braţ. Extensia şi rotaţia laterală a gâtului (semnul lui Spurling) pot îngusta orificiul intervertebral, reproducând simptomele radiculare. La adulţii tineri, compresia acută a rădăcinii nervoase cervicale de un disc herniat este deseori posttraumatică. *Radiculopatia subacută* este mai puţin probabil să fie legată de un incident traumatic şi poate implica atât boala discală, cât şi spondiloza. Manifestările clinice ale leziunilor rădăcinilor nervoase cervicale sunt prezente în Tabelul 54-4.

Spondiloza cervicală

Artroza coloanei cervicale poate determina durere cervicală care iradiază occipital, în umeri şi în braţe; de asemenea, poate produce cefalee occipitală. Radiculopatia se poate asocia cu mielopatia. O senzaţie de electrocutare provocată de flexia gâtului, care iradiază în jos pe coloană (simptomul Lehermitte) arată de obicei afectarea medulară. RMN-ul sau mielografia-CT evidenţiază anomalii anatomice, iar EMG şi studiile de conducere nervaosă sunt utile pentru cuantificarea severităţii şi pentru a localiza nivelul leziunii rădăcinii nervoase.

TABELUL 54-4 RADICULOPATIILE CERVICALE – ELEMENTENEUROLOGICE

Rădăcina ner-voasă cer-vicală	Modificări			Distribuțiadurerii
	Reflexe	Senzitive	Motorii	
C5	Biceps	Deasupra părții laterale a deltoidului	Supraspinos[a] (abducția inițială a brațului) Infraspinos[a] (rotația externă a brațului) Deltoid[a] (abducția brațului) Biceps (flexia brațului)	Partea laterală a brațului, partea medială a scapulei
C6	Biceps	Police, index Partea radială a mâinii/antebrațului	Biceps (flexia brațului) Rotundul pronator (rotație internă a antebrațului)	Partea laterală a antebrațului, police și index
C7	Triceps	Degetul mijlociu Partea dorsală a antebrațului	Triceps[a] (extensia brațului) Extensorii pumnului[a] Extensorii degetelor[a] (extensia degetelor)	Partea posterioară a brațului, a antebrațului, partea laterală a mâinii
C8	Flexor al degetelor	Degetul mic Partea medială a mâinii și a antebrațului	Abductorul scurt al policelui (abducție D1) Primul interosos dorsal (abducția D2) Abductorul degetului mic (abducție D5)	Degetele 4 și 5, partea medială a antebrațului
T1	Flexor al degetelor	Axila și partea medială a brațului	Abductorul scurt al policelui (abducție D1) Primul interosos dorsal (abducția D2) Abductorul degetului mic (abducție D5)	Partea medială a brațului, axila

[a] Acești mușchi primesc majoritatea fibrelor nervoase din rădăcina de la același nivel.

Alte cauze de durere cervicală

Acestea sunt: *artrita reumatoidă* a articulaţiilor apofizelor cervicale, *spondilita anchilozantă*, *herpes zoster*, *neoplasmele metastatice* în coloana cervicală, *infecţiile* (osteomielita şi abcesul epidural) şi *boala osoasă metabolică*. Durerea cervicală poate iradia, de asemenea, de la inimă în ischemia arterei coronariene (sindromul angios cervical).

Apertura toracică

Apertura toracică este o regiune anatomică ce conţine prima coastă, artera şi vena subclavie, plexul brahial, clavicula şi apexul pulmonar. Lezarea acestor structuri determină durere în jurul umărului şi a regiunii supraclaviculare indusă de anumite mişcări şi poziţii. *Sindromul neurogen* de apertură toracică este rar, fiind rezultatul compresiei trunchiului inferior al plexului brahial printr-o bandă anormală de ţesut; tratamentul constă în separarea chirurgicală a benzii de ţesut. *Sindromul arterial de apertură toracică* rezultă prin compresia arterei subvclavie de către o coastă cervicală; tratamentul constă în tromboliză sau anticoagulare şi excizia chirurgicală a coastei cervicale. *Sindromul discutabil de apertură toracică* este prezent la un număr mare de pacienţi cu durere cronică de braţ şi de umăr de origine necunoscută; tratamentul chirurgical este controversat, fiind frecvent fără rezultat.

Nervii şi plexul brahial

Durerea prin lezarea plexului brahial sau a nervilor periferici poate fi uneori confundată cu durerea de origine cervicală. *Infiltrarea neoplazică* poate produce acest sindrom, ca şi *fibroza postiradiere* (durerea este prezentă mai rar). *Nevrita acută brahială* constă în debutul acut al unei dureri severe de umăr sau scapulare, urmată în câteva zile de slăbiciunea părţii proximale a braţului şi a centurii scapulare inervate de trunchiul superior al plexului brahial; debutul afecţiunii este adeseori precedat de infecţie sau vaccinare.

Umărul

Dacă lipsesc semnele de radiculopatie, atunci diagnosticul diferenţial include durere mecanică de umăr (tendinită, bursită, leziuni ale tecii muşchilor rotatori, dislocaţie, capsulită adezivă şi prinderea tecii sub acromion) şi durere iradiată [iritare subdiafragmatică, angină, tumora Pancoast (zona apicală a plămânului)]. Adesea, durerea mecanică se agravează noaptea, este asociată cu sensibilitatea locală a umărului şi este agravată de abducţia, rotaţia internă sau extensia braţului.

TRATAMENT **Durerea cervicală şi de umăr**

- Indicaţiile pentru tratamentul chirurgical al discopatiei cervicale sunt similare cu cele ale discopatiei lombare; totuşi, în cazul afectării cervicale, se recomandă o abordare mai agresivă dacă injuria măduvei spinării este gravă.

DURERE CERVICALĂ FĂRĂ RADICULOPATIE

- În majoritatea cazurilor de durere cervicală, ameliorarea simptomatologiei se produce spontan.
- Tratamentul simptomatic al durerii cervicale constă în administrarea de analgezice.
- Dacă durerea nu este determinată de un traumatism, exerciţiile fizice sub supraveghere specializată par să fie eficiente.
- Nu există dovezi clare care să susţină eficacitatea fuziunii cervicale sau a artroplastiei de disc cervical.

- Niciun studiu clinic nu a demonstrat eficacitatea neurotomiei cu radiofrecvență sau a injecțiilor la nivelul fațetelor articulațiilor intervertebrale cervicale.

DUREREA CERVICALĂ CU RADICULOPATIE

- Istoricul natural este favorabil, multe cazuri prezintă ameliorări spontane fără o terapie specifică.
- Tratamentul inițial constă în administrarea de AINS cu sau fără asocierea de relaxante musculare.
- Gulerele cervicale moi au eficacitate modestă în limitarea mișcărilor care exacerbează durerea.
- Tratamentul pentru spondiloza cervicală cu radiculopatie cervicală compresivă constă în decompresie chirurgicală pentru a stopa progresia semnelor neurologice.
- Opțiunile chirurgicale pentru *hernia de disc cervical* constau în discectomie cervicală anterioară, laminectomie cu discectomie, discectomie cu fuziune și artroplastie discală. Riscurile cumulative ale radiculopatiei sau ale mielopatiei subiacente la nivelul segmentelor cervicale adiacente fuziunii sunt de aproximativ 3% pe an.
- Indicațiile pentru intervenție chirurgicală includ deficitul motor radicular progresiv, durere care limitează funcționarea și care nu răspunde la tratament conservator, sau compresia medulară.

Pentru mai multe informații, vezi Engstrom J. W., Deyo R. A.: Back and Neck Pain, cap. 15, p. 129, în HPIM-18.

CAPITOLUL 55

Cefaleea

ABORDAREA PACIENTULUI Cefaleea

Cefaleea este unul dintre principalele motive pentru care pacienții solicită consult medical. Cefaleea poate fi primară sau secundară (Tabel 55-1). Primul punct care trebuie rezolvat în cazul cefaleei este de a face distincția între cauzele benigne și cele potențial periculoase. Simptomele care determină suspiciunea pentru o cauză gravă sunt prezentate în Tabelul 55-2. Intensitatea durerii are rareori valoare diagnostică; majoritatea pacienților care se prezintă la camera de gardă cu cea mai puternică cefalee din viața lor au, de fapt, o migrenă. Localizarea cefaleei poate sugera implicarea structurilor locale (durere în zona temporală în arterita cu celule gigantice, durere facială în sinuzită). Un anevrism rupt (debut instantaneu), cefaleea tip cluster (maximă în 3-5 minute) și migrena (debut în câteva minute până la câteva ore) au curbe de intensitate-timp diferite. Cefaleea declanșată de factori de mediu sugerează o cauză benignă.

TABELUL 55-1 CAUZE FRECVENTE DE CEFALEE

Cefalee primară		Cefalee secundară	
Tip	%	Tip	%
De tensiune	69	Infecție sistemică	63
Migrena	16	Traumatism cranian	4
Idiopatică violentă	2	Boli vasculare	1
La efort	1	Hemoragie subarahnoidiană	<1
Tip cluster	0,1	Tumoră cerebrală	0,1

Sursă: după J. Olsen și colab.: *The Headaches*, Philadelphia, Lippincot, Williams și Wilkins, 2005.

Examenul neurologic complet este important în evaluarea cefaleei. Dacă examinarea evidențiază modificări sau se suspectează o cauză subiacentă gravă, se recomandă ca prim pas un examen imagistic (CT sau RMN). Puncția lombară (PL) se poate efectua când se suspectează meningita (rigiditatea gâtului, febră) sau hemoragia subarahnoidiană (după studii imagistice negative). De asemenea, trebuie evaluată starea psihologică a pacientului deoarece există o relație între durere și depresie.

MIGRENA

Migrena este un sindrom benign și recurent cu cefalee asociată cu alte disfuncții neurologice în diferite asocieri. A doua ca frecvență după cefaleea de tensiune, migrena afectează anual aproximativ 15% dintre femei și 6% dintre bărbați. Criteriile de diagnostic pentru migrenă sunt prezentate în Tabelul 55-3. De obicei, debutează în copilărie, adolescență sau perioada de adult tânăr; totuși atacul inițial poate apărea la orice vârstă. Istoricul familial este adesea pozitiv. Femeile au o sensibilitate crescută în perioada ciclului menstrual. Triada caracteristică clasică este: simptome premonitorii vizuale (scotoame, fotopsie), senzoriale sau motorii; cefalee pulsatilă unilaterală, greață și vărsături. Majoritatea

TABELUL 55-2 SIMPTOMELE CEFALEEI CARE SUGEREAZĂ O AFECȚIUNE SUBIACENTĂ GRAVĂ

„Cea mai puternică" cefalee
Prima criză severă de cefalee
Agravare subacută în câteva zile sau săptămâni
Anomalii la examinarea neurologică
Febră sau semne sistemice inexplicabile
Vărsături care preced cefaleea
Durere indusă de aplecare, ridicare, tuse
Durere care perturbă somnul sau apare imediat după trezirea din somn
Boală sistemică cunoscută
Debut după vârsta de 55 de ani
Durere asociată cu sensibilitatea locală, de exemplu regiunea arterei temporale

TABELUL 55-3 CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU MIGRENĂ

Crize repetate de cefalee care durează 4-72 de ore la pacienții cu examinare fizică normală, fără alte cauze rezonabile de cefalee și:	
Cel puțin două dintre următoarele caracteristici	**Plus 1 dintre următoarele caracteristici**
Durere unilaterală	Greață/vărsături
Durere pulsatilă	Fotofobie și fonofobie
Durere agravată de mișcare	
Intensitate moderată sau severă	

Sursă:Aadaptat după International Headache Society Classification (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004).

pacienților nu prezintă aură vizuală sau alte simptome premonitorii şi, de aceea, se consideră că au „migrenă comună". Foto- şi fonofobia sunt prezente frecvent; de asemenea, pot apărea vertijul, precum şi tulburări neurologice focale fără cefalee sau vărsături (echivalente migrenei). Caracteristică este criza migrenoasă care durează 4-72 de ore, ca şi ameliorarea după somn. Atacurile pot fi declanşate de lumina puternică, strălucitoare, zgomote puternice, foame, stres, efort fizic, fluctuații hormonale, privare de somn, alcoolul şi alte stimulente chimice.

TRATAMENT Migrena

- Pentru tratamentul migrenei, sunt posibile trei abordări: nefarmacologice (de exemplu, evitarea declanşatorilor specifici pentru pacient (informații pentru pacienți sunt disponibile pe *www.achinet.org*), tratamentul medicamentos al crizelor acute (Tabel 55-4 şi 55-5) şi tratamentul profilactic (Tabel 55-6).
- Tratamentul medicamentos este necesar pentru majoritatea pacienților cu migrenă, dar pentru unii este suficientă evitarea sau managementul factorilor declanşatori din mediu.
- Principiile generale ale tratamentului medicamentos sunt:
  - Rata răspunsului variază între 50% şi 70%.
  - Alegerea inițială a medicamentului este empirică – influențată de vârstă, afecțiunile coexistente şi profilul efectelor secundare.
  - Pot fi necesare mai multe luni pentru a evalua eficacitatea tratamentului profilactic pentru fiecare medicament.
  - Când pentru un atac acut este necesară medicație suplimentară la 60 de minute după prima doză, doza inițială pentru următoarea criză trebuie crescută.
- Crizele uşoare şi moderate de migrenă răspund adesea la AINS eliberate fără rețetă când sunt administrate precoce.
- Triptanii sunt larg utilizați în tratamentul migrenei, dar după ameliorarea inițială poate apărea durere recurentă.
- În cazul utilizării derivaților de ergot, cefaleea recurentă este mai rară, dar efectele secundare sunt mai frecvente.
- Pentru profilaxie, antidepresivele triciclice reprezintă o bună alegere pentru persoanele tinere cu dificultăți de inițiere a somnului; verapamilul este frecvent folosit ca medicament de primă linie pentru profilaxia la vârstnici.

TABELUL 55-4 TRATAMENTUL MIGRENEI ACUTE

Medicament	Denumire comercială	Dozaj
Analgezice simple		
Acetaminofen, aspirină, cofeină	Excedrin Migraine	Două capsule sau tablete la 6 ore (maxim 8/zi)
AINS		
Naproxen	Aleve, Anaprox, generic	220-550 mg p.o. x 2/zi
Ibuprofen	Advil, Motrin, generic	400 mg p.o. la 3-4 ore
Acid tolfenamic	Clotam Rapid	200 mg p.o.. Se poate repeta x 1 după 1-2 ore
Agoniști 5-HT_1		
Administrare orală		
Ergotamină	Ergomar	O tabletă de 2 mg sublingual la debut și la 30 de minute (maxim 3/zi), 5 pe săptămână
Ergotamină 1 mg, cofeină 100 mg	Ercaf, Wigraine	1-2 tablete la debut, apoi o tabletă la 30 de minute (maxim 6/zi, 10 pe săptămână)
Naratriptan	Amerge	O tabletă de 2,5 mg la debut; se poate repeta o dată după 4 ore
Rizatriptan	Maxalt	O tabletă de 5 sau 10 mg la debut; se poate repeta după 2 ore (maxim 30 mg/zi)
	Maxalt-MLT	
Sumatriptan	Imitrex	O tabletă de 50 sau 100 mg la debut; se poate repeta după 2 ore (maxim 200 mg/zi)
Frovatriptan	Frova	O tabletă de 2,5 mg la debut; se poate repeta după 2 ore (maxim 5 mg/zi)
Almotriptan	Axert	O tabletă de 12,5 mg, se poate repeta după 2 ore (maxim 25 mg/zi)
Elitriptan	Relpax	40 sau 80 mg
Zolimitriptan	Zomig	O tabletă de 2,5 mg la debut; se poate repeta după 2 ore (maxim 10 mg/zi)
	Zomig Rapimelt	
Administrare intranazală		
Dihidroergotamină	Migranal Nasal Spray	Înainte de folosirea spray-ului, pompa trebuie amorsată de 4 ori; se administrează o doză (0,5 mg), apoi după 15 minute se administrează o a doua pulverizare
Sumatriptan	Imitrex Nasal Spray	O pulverizare nazală (5-20 mg) ca 4 pulverizări de 5 mg sau o singură pulverizare de 20 mg (se poate repeta o singură dată după 2 ore; nu se depășește doza de 40 mg/zi)

TABELUL 55-4 TRATAMENTUL MIGRENEI ACUTE (CONTINUARE)

Medicament	Denumire comercială	Dozaj
Zolimitriptan	Zomig	O singură pulverizare de 5 mg (se poate repeta o dată după 2 ore; nu se depășește doza de 10 mg/zi)
Administrare parenterală		
Dihidroergotamină	DHE-5	1 mg i.v., i.m. sau s.c. la debut și la o oră (maxim 3 mg/zi, 6 mg/săptămână)
Sumatriptan	Imitrex Injection	6 mg s.c. la debut (se poate repeta o dată după o oră, maxim 2 doze pe 24 de ore)
Antagoniști dopaminergici		
Administrare orală		
Metoclopramid	Reglan[a], generic[a]	5-10 mg/zi
Proclorperazină	Compazine[a], generic[a]	1-25 mg/zi
Administrare parenterală		
Clorpromazină	Generic[a]	0,1 mg/kg corp i.v., 2 mg/minut; maxim 35 mg/zi
Metoclopramid	Reglan[a], generic[a]	10 mg/zi i.v.
Proclorperazină	Compazine[a], generic[a]	10 mg/zi i.v.
Altele		
Administrare orală		
Acetaminofen, 325 mg, *plus* dicloralfenazonă 100 mg, *plus* izometepten, 65 mg	Midrin, Duradrin, Generic	Două capsule la debut, urmate de o capsulă la o oră (maxim 5 capsule)
Administrare intranazală		
Butorfanol	Stadol[a]	1 mg (o pulverizație într-o nară); se poate repeta dacă este necesar la 1-2 ore
Administrare parenterală		
Narcotice	Generic[a]	Sunt multe preparate și dozaje; vezi Tabelul 6-2

[a] Nu toate medicamentele sunt recomandate specific de FDA pentru migrenă. Trebuie consultate recomandările locale.

Notă: antiemeticele (de exemplu, doperidonă 10 mg sau ondansetron 4 sau 8 mg) sau prokineticele (de exemplu, metoclopramid 10 mg) sunt uneori utile.

Abrevieri: AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; 5-HT, 5-hidroxitriptamină.

TABLE 55-5 STRATIFICAREA CLINICĂ A TRATAMENTULUI PENTRU MIGRENA ACUTĂ

Situația clinică	Opțiuni de tratament
AINS/analgezice ineficiente	**Primul nivel** Sumatriptan 50 mg sau 100 mg p.o. Almotriptan 12,5 mg p.o. Rizatriptan 10 mg p.o. Eletriptan 40 mg p.o. Zolmitriptan 2,5 mg p.o. **Efect lent/tolerabilitate mai bună** Naratriptan 2,5 mg p.o. Frovatriptan 2,5 mg p.o. **Cefalee ocazională** Ergotamină 1-2 mg p.o. Dihidroergotamină spary nazal 2 mg
Greață timpurie sau dificultăți în administrarea tabletelor	Zolmitriptan 5 mg spray nazal Sumatriptan 20 mg spray nazal Rizatriptan 10 mg MLT cașetă
Cefalee recurentă	Ergotamină 2 mg (mai eficientă PR/de obicei cu cofeină) Naratriptan 2,5 mg p.o. Almotriptan 12,5 mg p.o.
Tolerare slabă a tratamentelor acute	Naratriptan 2,5 mg Almotriptan 12,5 mg
Vărsături precoce	Zolmitriptan 5 mg spray nazal Sumatriptan 25 mg PR Sumatriptan 6 mg s.c.
Cefalee legată de menstruații	**Profilaxie** Ergotamină p.o. seara Estrogen-plasturi **Tratament** Triptani Dihidroergotamină spray nazal
Dezvoltare foarte rapidă a simptomelor	Zolmitriptan 5 mg spray nazal Sumatriptan 6 mg s.c. Dihidroergotamină 1 mg i.m.

TABELUL 55-6 TRATAMENTUL PROFILACTIC ÎN MIGRENĂ[a]

Medicament	Doză	Efecte secundare selectate
Pizotifen[b]	0,5-2 mg/zi	Câștig în greutate Amețeli
Beta-blocante		
Propranolol	40-120 mg x 2/zi	Energie redusă Oboseală Simptome posturale Contraindicat în astmul bronșic
Triciclice		
Amitriptilină	10-75 mg seara	Amețeli
Dothiepin	25-74 mg seara	
Nortriptilină[c]	25-75 mg seara	
Anticonvulsivante		
Topiramat	25-200 mg/zi	Parestezii Simptome cognitive Scădere în greutate Glaucom Atenție în caz de nefrolitiază
Valproat	400-600 mg x 2/zi	Amețeli Câștig în greutate Tremor Căderea părului Malformații fetale Anomalii hepatice sau hematologice
Gabapentin	900-3 600 mg/zi	Amețeli Sedare
Medicamente serotoninergice		
Metisergid	1-4 mg/zi	Amețeli Crampe în membrele inferioare Căderea părului Fibroză retroperitoneală (la fiecare 6 luni este nevoie de o lună de pauză)
Flunarizin[b]	5-15 mg/zi	Amețeli Câștig în greutate Depresie Parkinsonism

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 55-6 TRATAMENTUL PROFILACTIC ÎN MIGRENĂ[a] (CONTINUARE)

Medicament	Doză	Efecte secundare selectate
Fără dovezi concludente furnizate de studii controlate		
Verapamil		
Studiile controlate nu au demonstrat niciun efect		
Nimodipină		
Clonidină		
ISRS: fluoxetină		

[a] Medicamentele utilizate profilactic sunt prezentate cu dozele tipice și efectele secundare frecvente. Nu toate medicamentele sunt aprobate de FDA; trebuie urmate recomandările locale.
[b] Nu sunt disponibile în SUA.
[c] Unii pacienți pot avea nevoie doar de o doză totală de 10 mg, deși, în general, sunt necesare 1-1,5 mg/kg corp.

Cefaleea de tensiune

Apare la toate grupele de vârstă. Durerea este descrisă ca un disconfort bilateral, asemănător strângerii puternice a unui bandaj. Durerea poate persista câteva ore sau zile, de obicei, evoluează lent.

- Pentru tratament se administrează analgezice (de exemplu, acetaminofen, AINS sau aspirină).
- Adesea este corelată cu stresul; răspunde la abordări comportamentale, de exemplu, relaxare.
- Amitriptilina poate fi utilă pentru profilaxia cefaleei de tensiune cronică (> 15 zile pe lună).

Cefaleea tip cluster

Este o formă rară de cefalee, frecvența fiind de 0,1% în populație. Se caracterizează prin durere recurentă, profundă, unilaterală. Atacurile dureroase se asociază frecvent cu lăcrimare unilaterală, congestie conjunctivală și nazală. Tulburările vizuale, greața și vărsăturile sunt rare. Spre deosebire de migrenă, pacientul cu cefalee tip cluster are tendința să se miște în timpul crizei. O trăsătură importantă este periodicitatea. Se manifestă prin 1-2 episoade unilaterale de durată scurtă pe un interval de 8-10 săptămâni anual, urmate de intervale fără cefalee de până la un an. Alcoolul declanșează atacurile în 70% dintre cazuri.

- Pentru profilaxie se administrează verapamil (40-80 mg x 2/zi pentru început), litiu (400-800 mg/zi), prednison (60 mg/zi pentru 7 zile, doză care se scade în 21 de zile) sau ergotamină (1-2 supozitoare cu 1-2 ore înainte de criza estimată).
- Oxigenoterapia cu flux crescut (10-12 L/minut pentru 15-20 de minute) sau sumatriptanul (6 mg s.c. sau spray nazal 20 mg) sunt utile pentru criza acută.
- Stimularea cerebrală profundă a substanței cenușii din hipotalamusul posterior, ca și stimularea nervului occipital (care este o abordare mai puțin invazivă) se pot aplica în cazurile refractare.

Cefaleea posttraumatică

Apare de obicei după un accident de automobil, dar și în urma altor traumatisme craniene; cel mai frecvent, nu este însoțită de leziuni severe sau pierderea stării de conștiență. Simptomele (cefalee, amețeală, tulburări de memorie și de concentrare, stare de iritabilitate) se remit după câteva săptămâni sau luni. Tipic, examenul neurologic și studiile imagistice sunt normale. Nu se asociază o tulburare funcțională; cauza nu este cunoscută, iar tratamentul nu dă rezultate.

Cefaleea produsă de puncția lombară

Cefaleea ulterioară puncției lombare începe în decurs de 48 de ore după PL; incidența este de 10-30% dintre PL. În majoritatea cazurilor se remite spontan în ≤ 7 zile. Durerea de cap este pozițională: începe când pacientul stă în șezut sau se ridică în picioare, și se reduce în clinostatism. Tratamentul cu cofeină p.o. sau i.v. (500 mg i.v. în 2 ore) va stopa durerea de cap la 85% dintre pacienți; o suplinire vasculară epidurală are efect imediat în cazurile refractare.

Cefaleea provocată de tuse

Este caracterizată prin cefalee care apare după tuse, aplicare, ridicare, strănut sau flexia capului; persistă câteva minute; mai frecventă la bărbați în comparație cu femeile. De obicei benignă, dar poate reflecta o leziune de masă în fosa posterioară; de aceea, se recomandă RMN-ul cerebral.

Cefaleea care răspunde la indometacin

Cele mai frecvente afecțiuni care răspund foarte bine la indometacin sunt:

- *Hemicrania paroxistică*: episoade de cefalee de scurtă durată, frecvent unilaterale, severe, retrorbitale și asociate cu fenomene vegetative (lăcrimare și congestie nazală).
- *Hemicrania continuă*: durere moderată și continuă, asociată cu fluctuații de durere severă și manifestări vegetative.
- *Cefaleea violentă primară*: cefalee de intensitate mare, care implică rareori și fața și care se instalează în secunde sau minute.
- *Cefaleea primară produsă de tuse.*
- *Cefaleea primară de efort*: are manifestări similare cu cefaleea produsă de tuse; de obicei, este precipitată de orice formă de activitate fizică.

DUREREA FACIALĂ

Cea mai frecventă cauză de durere facială este dentară; este declanșată de alimente calde, reci sau dulci. Expunerea repetată la frig induce durerea de dinți. Nevralgia de trigemen constă într-o durere paroxistică, asemănătoare unui șoc electric în teritoriul de distribuție al nervului trigemen; nevralgia occipitală este o durere lancinantă în zona occipitală. Aceste afecțiuni sunt discutate în Cap. 199.

Pentru mai multe informații, vezi Goadsby P. J., Raskin N. H: Headache, cap. 14, p. 112, în HPIM-18.

CAPITOLUL 56

Sincopa

Sincopa este definită ca o pierdere tranzitorie, autolimitantă a stării de conştienţă şi a tonusului postural, cauzată de scăderea fluxului sangvin cerebral. Poate apărea brusc, fără semne de avertizare, sau poate fi precedată de simptome presincopale (stare de confuzie sau senzaţie de leşin, slăbiciune, oboseală, greaţă, vedere înceţoşată, zgomote în urechii sau transpiraţii). Pacientul prezintă paloare, pulsul este slab, rapid sau neregulat. Respiraţia este aproape imperceptibilă; pot apărea mioclonii sau mişcări clonice tranzitorii. Recuperarea stării de conştienţă se produce rapid dacă pacientul este plasat în clinostatism şi perfuzia cerebrală este reluată.

ABORDAREA PACIENTULUI **Sincopa**

Cauza poate fi evidentă doar în momentul producerii sincopei, lăsând puţine, dacă există, indicii când pacientul este consultat de medic. Este important diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni, de exemplu, convulsiile, ischemia vertebrobazilară, hipoxemia şi hipoglicemia (vezi mai jos). În primul rând, se iau în considerare afecţiunile subiacente grave, cum ar fi hemoragia internă masivă, infarctul de miocard (poate fi nedureros) şi aritmiile cardiace. La pacienţii vârstnici, o sincopă brusc instalată fără o cauză evidentă ridică suspiciunea unui bloc cardiac complet sau a unei tahiaritmii. Pierderea stării de conştienţă în anumite situaţii, de exemplu în timpul unei injecţii intravenoase sau al urinării, sugerează o anomalie benignă a tonusului vascular. Poziţia pacientului în momentul episodului sincopal este importantă. Sincopa în clinostatism este puţin probabil să fie vasovagală şi sugerează aritmia sau convulsiile. Trebuie avute în vedere şi medicamentele pe care le ia pacientul, inclusiv cele eliberate fără reţetă sau suplimentele achiziţionate din magazinele cu produse naturiste, cu atenţie specială la modificările recente. Simptome ca impotenţa, dificultăţile de urinare sau defecaţie, transpiraţiile sau un examen neurologic anormal, sugerează o cauză neurogenică primară. O abordare a pacientului cu sincopă este prezentată în Fig. 56-1.

ETIOLOGIE

De obicei, sincopa este cauzată de o afecţiune mediată neural, hipotensiune ortostatică sau o afecţiune cardiacă subiacentă (Tabel 56-1). Nu de puţine ori, cauza este multifactorială.

Sincopa neurocardiogenă (vasovagală sau vasodepresoare)

Această formă de sincopă este reprezentată de leşinul obişnuit care poate fi întâlnit la persoane normale şi este răspunzător de aproximativ 50% dintre toate cazurile de sincopă. De multe ori este recurentă şi poate fi declanşată de un mediu cu temperatură ridicată şi aglomerat, alcool, oboseală, frică, ortostatism prelungit sau stres emoţional.

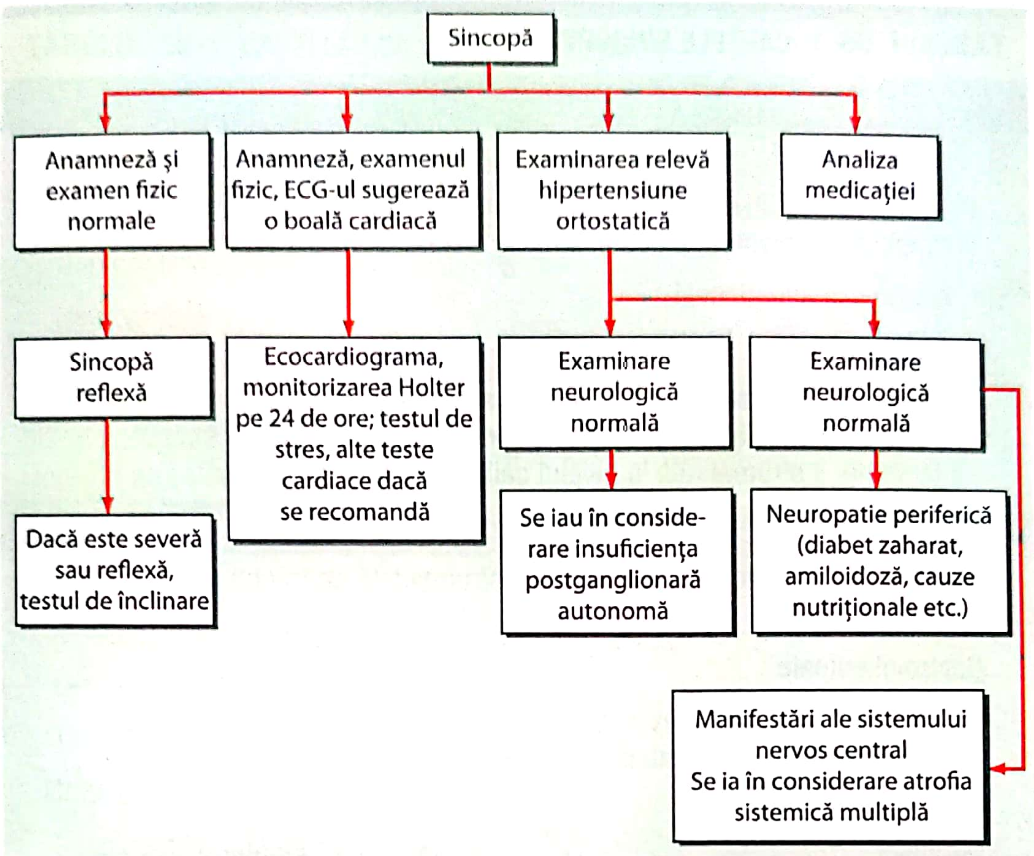


FIGURA 56-1 Abordarea pacientului cu sincopă.

Hipotensiunea posturală (ortostatică)

Factorii precipitanţi ai hipotensiunii posturale sunt ridicarea bruscă din poziţia culcată sau ortostatismul prelungit. Reprezintă cauza sincopei la 30% dintre vârstnici; factorii care contribuie la apariţia acestei afecţiuni sunt: plurimedicamentaţia cu antihipertensive sau antidepresive şi pierderea condiţiei fizice. Apare, de asemenea, în tulburările sistemului nervos vegetativ, atât periferic (polineuropatia diabetică, nutriţională sau din amiloidoză), cât şi central (atrofia sistemică multiplă, boala Parkinson). Unele cazuri sunt idiopatice.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Convulsii

Diagnosticul diferenţial se face adesea între sincopă şi convulsia generalizată. Sincopa este mai probabilă când evenimentul a fost provocat de o durere acută, anxietate sau apare imediat după ridicarea din clinostatism sau din poziţie şezândă; convulsiile nu sunt influenţate de postură. Pacientul cu sincopă descrie adesea o tranziţie stereotipă de la starea de conştienţă la cea de inconştienţă care se dezvoltă în câteva secunde. Convulsiile apar fie brusc, fără o perioadă de tranziţie, sau sunt precedate de simptome premonitorii (disconfort epigastric, percepţia unor mirosuri ciudate sau fenomene psihice de tipul „îşi aud propriile gânduri"). Paloarea este caracteristică pentru sincopă, iar cianoza – pentru convulsii. Durata stării de inconştienţă este adesea foarte scurtă (câteva secunde) în sincopă şi mai prelungită (> 5 minute) în convulsii. Lovirea prin cădere şi incontinenţa sunt frecvente în convulsii, dar rare în sincopă. Întrucât mişcările tonico-clonice sunt semnul caracteristic al convulsiilor generalizate, şi miocloniile şi alte tipuri de mişcare apar şi în 90% dintre episoadele sincopale, martorii oculari pot avea dificultăţi în a deosebi cele două etiologii.

A. Sincopa mediată neural

Sincopa vasovagală

Provocată de frică, durere, anxietate, emoție intensă, vederea sângelui, imagini sau mirosuri neplăcute, stres ortostatic

Sincopa reflexă situațională

Pulmonare

Sincopa de tuse, sincopa suflătorului, sincopa halterofilului, spasmul hohotului de plâns sau hiperventilația, sincopa determinată de strănut, intervenție instrumentală la nivelul căilor respiratorii.

Urogenitale

Sincopa postmicțională, intervenție instrumentală pe tractul urogenital, masaj prostatic

Gastrointestinale

Sincopa de deglutiție, nevralgia glosofaringiană, stimularea esofagiană, intervenție instrumentală pe tractul GI, examinarea rectului, sincopa de defecație

Cardiace

Hipovolemia, reducerea mecanică a întoarcerii mecanice, debit cardiac redus, aritmii, tahiaritmii

Sinus carotidian

Sensibilitatea sinusului carotidian, masajul sinusului cardiac

Oculare

Presiunea oculară, examinarea oculară, chirurgie oculară

B. Hipotensiunea ortostatică

Insuficiența vegetativă primară din cauza bolilor neurodegenerative centrale sau periferice idiopatice – „sinucleinopatii“

Boala cu corpi Lewi

Boala Parkinson

Demența cu corpi Lewi

Insuficiența autonomă pură

Atrofia sistemică multiplă (sindromul Sky-Drager)

Insuficiența vegetativă secundară din cauza neuropatiilor vegetative periferice

Diabet zaharat

Amiloidoza ereditară (polineuropatia amiloidiană familială)

Amiloidoza primară (amiloidoza AL; imunoglobuline cu lanț ușor asociate)

Neuropatii senzitive și vegetative ereditare (HSAN) (în special tip III – disautonomia familială)

Neuropatia vegetativă idiopatică mediată imun

TABELUL 56-1 CAUZELE SINCOPEI (CONTINUARE)
B. Hipotensiunea ortostatică
Ganglionopatia autonomă autoimună
Sindromul Sjögren
Neuropatia vegetativă paraneoplazică
Neuropatia HIV
Hipotensiunea arterială postprandială
Iatrogenică (indusă medicamentos)
Depleția de volum
C. Sincopa cardiacă
Aritmii
Disfuncția nodului sinusal
Disfuncția atrioventriculară
Tahicardia atrioventriculară
Tahicardia ventriculară
Canalopatii ereditare
Boala cardiacă structurală
Valvulopatii
Ischemia miocardică
Cardiomiopatii obstructive și alte cardiomiopatii
Mixom atrial
Revărsatul pericardic și tamponada cardiacă

Hipoglicemia

Hipoglicemia severă este de obicei cauzată de o afecţiune gravă. Senzaţia de foame este o caracteristică premonitorie, dar apare rareori în sincopă. Nivelul glicemiei à jeun este diagnostic.

Cataplexia

Cataplexia este pierderea bruscă parţială sau completă a tonusului muscular declanşată de emoţii puternice, apare la 60-75% dintre pacienţii cu narcolepsie. Spre deosebire de sincopă, starea de conştienţă nu este afectată şi nu există semne premonitorii.

Afecțiuni psihice

Pierderea aparentă a stării de conştienţă poate fi prezentă în anxietatea generalizată, tulburările de panică, depresia majoră şi tulburarea de somatizare. Este asemănătoare presincopei, deşi nu apar simptome prodormale şi nu este ameliorată în clinostatism. Crizele pot fi adesea reproduse prin hiperventilaţie şi sunt asociate de atacuri de panică cum ar fi senzaţia de moarte iminentă, lipsă de aer, palpitaţii şi parestezii la nivelul degetelor şi al regiunii periorale. Aceşti

pacienţi nu prezintă decât rareori leziuni în pofida căderilor numeroase. De asemenea, nu apar modificări hemodinamice semnificative.

TRATAMENT Sincopa

Tratamentul se adresează cauzei subiacente.

- Pacientul cu sincopă mediată umoral trebuie prevenit să evite situaţiile sau stimulii declanşatori.
- Tratamentul medicamentos este necesar pentru sincopa rezistentă la alte terapii neurale. Agenţii cel mai frecvent utilizaţi sunt: antagoniştii beta-adrenergici (metoprolol, 25-50 mg x 2/zi; atenolol, 25-50 mg/zi sau radolol, 10-20 mg x 2/zi; acestea sunt dozele iniţiale); inhibitorii de recaptare a serotoninei (paroxetină, 20-40 mg/zi, sau sertralină, 25-50 mg/zi) şi bupropiona SR (150 mg/zi) sunt, de asemenea, eficienţi.
- În hipotensiunea ortostatică, primul pas constă în oprirea medicaţiei vasoactive, apoi se ia în considerare tratamentul nefarmacologic (pacientul este prevenit să evite ridicarea bruscă din pat, să crească aportul de lichide şi sare) şi, în final, tratament medicamentos cu fludrocortizon acetat (midodrin şi pseudoefedrină).

Tratamentul hipotensiunii refractare este discutat în Cap. 198.

Pentru mai multe informaţii, vezi Freeman R.: Syncope, cap. 20, p. 171, în HPIM-18.

CAPITOLUL 57
Ameţeala şi vertijul

ABORDAREA PACIENTULUI Ameţeala şi vertijul

Pacienţii folosesc termenul de *ameţeală* pentru a descrie o varietate de senzaţii cefalice sau tulburări de mers. În urma unei anamneze atente se poate face deosebirea între *starea de slăbiciune* (presincopa, Cap. 56) şi *vertij* (o iluzie sau o halucinaţie a mişcării proprii sau a mediului înconjurător, cel mai frecvent o senzaţie de rotaţie).

În cazul în care termenul de *ameţeală* este neclar, pot fi utile testele de provocare pentru a reproduce simptomele. Manevra Valsalva, hiperventilaţia sau modificările de postură care determină ortostaza pot reproduce senzaţia de slăbiciune. Rotaţia rapidă într-un scaun rotativ este un test simplu de provocare pentru a reproduce vertijul.

Vertijul pozițional benign este identificat prin manevra Dix-Hallpike care declanșează vertij și nistagmus caracteristic; pacientul este așezat orizontal în pat, cu capul întors la 45° spre partea afectată. Ținând pacientul de cap, medicul îl ridică ușor în șezut cu capul extins la 20°, observându-se nistagmusul; după 30 de secunde, pacientul este readus în poziția inițială, iar după un minut, manevra se poate repeta și pe partea cealaltă.

Dacă se suspicionează o cauză centrală a vertijului (de exemplu, lipsesc semnele de vertij periferic sau sunt prezente alte anomalii neurologice), pacientul trebuie evaluat prompt pentru o patologie centrală. Testul inițial este RMN-ul fosei posterioare. Diferențierea între etiologiile periferice și centrale se poate realiza cu ajutorul testelor funcționale vestibulare, de exemplu, videonistagmografia, și examene simple la patul bolnavului, de exemplu, *testul impulsului cefalic* (rotații rapide, de amplitudine mică, ale capului în timp ce pacientul fixează fața examinatorului; dacă vertijul are cauză periferică, la sfârșitul rotației apar sacade de oscilații și *acuitate vizuală în dinamică* (se măsoară acuitatea vizuală în repaus și cu capul rotit înainte și înapoi de către examinator; o scădere a acuității vizuale cu mai mult de o linie pe cartonaș sau tabelul Snellen indică o disfuncție vestibulară).

LEȘINUL

Leșinul este descris de obicei ca o senzație de amețeală, urmată de vedere încețoșată și balansare posturală, asociate cu senzația de căldură, diaforeză și greață. Este secundar aportului cerebral redus de sânge, oxigen sau, rareori, glucoză. Poate precede sincopa indiferent de etiologia acesteia (Cap. 56) sau asociat hiperventilației sau hipoglicemiei. Rareori, poate apărea în timpul aurei care precede convulsiile; forma cronică este o cauză somatică frecvent asociată cu depresia.

VERTIJUL

Vertijul este de obicei cauzat de leziuni ale sistemului vestibular, dar și ale sistemului vizual sau somatosenzorial. Este frecvent asociat cu greață, balans postural și ataxia mersului; poate fi provocat sau agravat de mișcările capului.

Vertijul fiziologic apare în cazul adoptării unor mișcări neobișnuite ale capului (răul de mare) sau unei desincronizări între sistemele vizual-proprioceptiv vestibular (vertijul de înălțime, vertijul vizual care apare în cursul vizionării scenelor de urmărire din filme). Aproape întotdeauna, vertijul adevărat nu apare ca simptom principal.

Vertijul patologic rezultă în urma unor leziuni ale sistemului nervos periferic (labirint sau nervul VIII) sau central. Diferențierea între vertijul de origine periferică și cel de origine centrală este primul pas în diagnostic (Tabelul 57-1) deoarece leziunile centrale necesită investigare imagistică de urgență, de obicei RMN.

Vertijul periferic

De obicei este sever și se asociază cu greață și vărsături. De asemenea, pot apărea tinistus, senzație de plenitudine otică sau surditate. Nistagmusul clonic este aproape întotdeauna prezent. Nistagmusul nu-și schimbă direcția la modificarea direcției privirii; de obicei este orizontal cu o componentă torsională și are faza rapidă întotdeauna de partea leziunii. Este inhibat de fixația privirii.

TABELUL 57-1 CARACTERISTICILE VERTIJULUI CENTRAL ȘI PERIFERIC

Semne sau simptome	Periferic (labirint sau nervul vestibular)	Central (trunchi cerebral sau cerebel)
Direcția nistagmusului asociat	Unidirecțional; faza rapidă are direcție opusă leziunii[a]	Bidirecțional (modificări de direcție) sau unidirecțional
Nistagmus pur orizontal fără componentă torsională	Rar	Poate fi prezent
Nistagmus pur vertical sau pur torsional	Absent[b]	Poate fi prezent
Fixație vizuală	Inhibă nistagmusul	Fără inhibiții
Tinitus și/sau surditate	Frecvent prezent	De obicei absent
Anomalii asociate ale SNC	Nu	Foarte frecvente (de exemplu, diplopia, sughiț, neuropatii craniene, disartrie) Cauze frecvente
Common causes	Vertij pozițional paroxistic benign(labirintită), nevrită vestibulară, boala Ménière, ischemia labirintică, traumatisme, toxine)	Vasculare, boli demielinizante, neoplasme

[a] În boala Ménière, direcția fazei rapide este variabilă.

[b] Nistagmusul combinat vertical-torsional sugerează vertijul pozițional paroxistic benign.

Fazele rapide ale mişcării nistagmusului se îndreaptă în direcţie opusă faţă de leziune, iar tendinţa de tulburări de mers cu cădere este spre partea lezată. Nu sunt prezente şi alte anomalii neurologice.

Vertijul acut prelungit este cauzat de infecţii, traumatisme sau ischemie. Frecvent nu se descoperă nicio etiologie şi, de aceea, se utilizează termenul nespecific de *labirintită acută* (sau *neuronilă vestibulară*). *Disfuncţia acută bilaterală a labirintului* este de obicei rezultatul acţiunii unor medicamente (antibiotice aminoglicozidice), a alcoolului sau a unor boli neurodegenerative. *Disfuncţia recurentă a labirintului*, în asociere cu semne şi simptome de boală cohleară, este cauzată de *boala Ménière* (vertij recurent însoţit de tinitus şi surditate). *Vertijul poziţional* este precipitat de poziţia orizontală a capului. *Vertijul paroxistic poziţional benign* (VPPB) al canalului semicircular posterior este destul de frecvent; tipul de nistagmus este particular; VPPB poate fi consecinţa unui traumatism, dar de obicei este idiopatic. În general, se remite spontan după câteva săptămâni sau luni. *Schwannoamele vestibulare* ale nervului cranian opt (neurinomul de acustic) se manifestă prin surditate şi tinitus, uneori însoţite de paralizie şi pierderea sensibilităţii faciale prin implicarea nervilor cranieni VII şi V. *Vertijul psihogen* trebuie suspectat la pacienţii cu un vertij cronic asociat cu agorafobie, atacuri de panică, examen neurologic normal şi nistagmus absent.

TABELUL 57-2 TRATAMENTUL VERTIJULUI

Medicament[a]	Doză[b]
Antihistaminice	
Meclizină	25-50 mg x 3/zi
Dimenhidrinat	50 mg x 1-2/zi
Prometazină	25 mg x 2-3/zi (se poate administra și intra-rectal sau i.m.)
Benzodiazepine	
Diazepam	2,5 mg x 1-3/zi
Clonazepam	0,25 mg x 1-3/zi
Anticolinergice	
Scopolamină transdermică[c]	Plasture
Terapie fizică	
Manevre de repoziționare[d]	
Reabilitare vestibulară	
Altele	
Diuretice și/sau dietă cu conținut scăzut de sodium (1 g/zi)[e]	
Medicamente antimigre-noase[f]	
Metilprednisolon[g]	100 mg/zi în zilele 1-3; 80 mg/zi în zilele 4-6; 60 mg/zi în zilele 7-9; 40 mg/zi în zilele 10-12; 20 mg/zi în zilele 13-15; 10 mg/zi în zilele 16-18, 20, 22
Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei[h]	

[a] Toate medicamentele enumerate sunt aprobate de Food and Drug Administration (SUA), dar majoritatea nu sunt aprobate pentru tratamentul vertijului.
[b] De obicei, doza inițială la adult se administrează oral; o doză mare de întreținere se obține prin creștere graduală.
[c] Doar pentru răul de mișcare.
[d] Pentru vertijul pozițional paroxistic benign.
[e] Pentru boala Ménière.
[f] Pentru migrena vestibulară.
[g] Pentru nevrita vestibulară acută (inițiată în trei zile de la debut).
[h] Pentru vertijul psihosomatic.

Vertijul central

Se asociază cu semne cerebelare sau de trunchi cerebral, cum sunt dizartria, diplopia, disfagia, sughițul, alte tulburări de nervi cranieni, stare de slăbiciune musculară sau cefaleea. Nistagmusul poate lua aproape orice formă (vertical sau multidirecțional), dar este adesea pur orizontal fără componentă torsională și modificări de direcție în funcție de direcția privirii. Nistagmusul central nu este inhibat de fixarea privirii; poate fi cronic, ușor, și de obicei nu este

însoţit de tinitus sau surditate. Cauzele sunt afecţiuni vasculare, demielinizante sau neoplazice. Vertijul poate fi o manifestare a migrenei sau, mai rar, a epilepsiei de lob temporal.

TRATAMENT **Vertijul**

- Tratamentul în vertijul acut constă în administrarea de medicamente supresoare vestibulare pentru ameliorarea pe termen scurt (Tabelul 57-2). Ele pot inhiba mecanismele compensatorii centrale, prelungind durata simptomelor şi, de aceea, trebuie utilizate cu moderaţie.
- Terapia de reabilitare vestibulară favorizează procesele de adaptare centrală, pacientul învăţând la ce să se aştepte de la propriile componente motorii şi alte simptome ale ameţelii psihosomatice.
- VPPB răspunde foarte bine la exerciţiile de repoziţionare, de exemplu, procedura Epley, care constă în repoziţionarea otoconiilor din canalul semicircular posterior (www.youtube.com/watch?v=pa6t-Bpg494).
- În cazul nevritei vestibulare, medicaţia antivirală nu s-a dovedit eficientă, cu excepţia zonei zoster otice. Unele studii au demonstrat că glucocorticoizii îmbunătăţesc recuperarea în nevrita vestibulară.
- Boala Ménière răspunde la dieta hiposodată (1 g/zi) sau la diuretice. Se recomandă consult ORL.
- Episoadele recurente de vertij asociat cu migrenă se tratează cu medicamente antimigrenoase (Cap. 55).

Pentru mai multe informaţii, vezi Walker M. F., Daroff R. B.: Dizzines, and Vertigo, cap. 21, p. 178, în HPIM-18.

CAPITOLUL 58
Pierderea bruscă a vederii şi diplopia

ABORDAREA PACIENTULUI **Pierderea bruscă a vederii şi diplopia**

Măsurarea cu acurateţe a acuităţii vizuale la fiecare ochi (cu ochelari) este foarte importantă. Evaluările adiţionale sunt: testarea pupilelor, a mişcărilor ochilor, a alinierii oculare şi a câmpului vizual. Examinarea folosind lampa cu fantă poate exclude infecţia corneei, traumatismul, glaucomul, uveita şi cataracta (examenul oftalmologic pentru evaluarea discului optic şi a retinei necesită adesea dilatarea pupilei cu tropicamidă 1% şi fenilefrină 2,5%; riscul provocării unui atac de glaucom cu unghi îngust este scăzut.

Cartografierea câmpurilor vizuale prin aprecierea percepţiei degetelor examinatorului este utilă pentru localizarea sediului leziunii (Fig. 58-1); mai multe

informaţii pot fi obţinute prin examinarea perimetrică obişnuită. Scopul este de a determina dacă leziunea este situată anterior de, la nivelul sau posterior de chiasma optică. Un scotom limitat la un singur ochi este probabil cauzat de o leziune anterioară care afectează nervul optic sau globul ocular; perimetria cinetică este utilă în determinarea defectelor aferente pupilare. Anamneza şi examenul oftalmologic sunt suficiente, de obicei, pentru diagnostic. Dacă este prezentă hemianopsie bitemporală, leziunea este localizată la nivelul chiasmei optice (de exemplu, adenom hipofizar, meningiom).

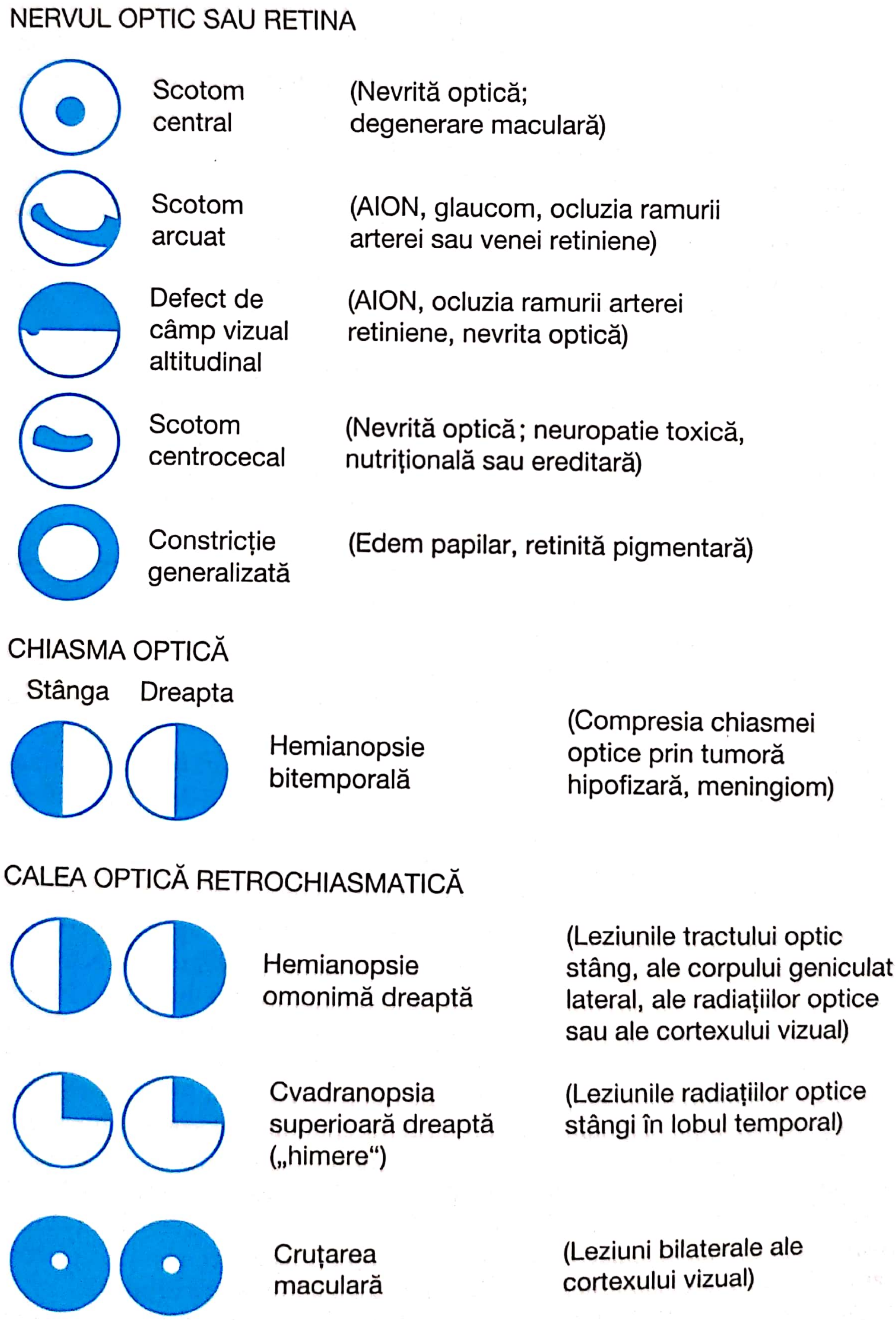


FIGURA 58-1 Deficite ale câmpului vizual cauzate de leziuni afectând căile vizuale.

Pierderea câmpului vizual omonim semnalizează o leziune retrochiasmatică afectând tractul optic, corpul geniculat lateral, radiațiile optice sau cortexul vizual (de exemplu, accident vascular cerebral, tumori, abcese). Examinarea imagistică este recomandată pentru pacienții cu hemianopsie bitemporală sau omonimă.

PIERDEREA TRANZITORIE SAU BRUSCĂ A VEDERII

Amauroza fugace (cecitate monoculară tranzitorie; un AIT al retinei) se produce consecutiv blocării unui embol retinian care rezultă dintr-o stenoză carotidiană ipsilaterală. Ocluzia prelungită a arterei retiniene centrale determină un aspect clasic al fundului de ochi, zone de retină lăptoasă, cu foveea de culoare roşu aprins. Orice pacient cu circulație retiniană compromisă trebuie evaluat prompt prin determinarea factorilor de risc pentru accident vascular cerebral (de exemplu, aterom carotidian, boli cardiace, fibrilație atrială). *Leziunile cortexului occipital* pot fi confundate cu amauroza fugace deoarece mulți dintre pacienți atribuie greşit simptomele ochiului stâng sau ochiului drept când, de fapt, apar în hemicâmpul drept sau stâng al ambilor ochi. Întreruperea fluxului sangvin la cortexul vizual determină diminuarea bruscă a vederii (similară unei cortine care coboară), cu apariția ocazională de puncte luminoase strălucitoare sau a altor simptome care apar în *migrenă*. Anamneza poate fi singurul ghid pentru diagnosticul corect. Pacientul trebuie întrebat despre pattern-ul şi durata cecității, precum şi alte simptome neurologice, în special cele de disfuncție a circulației posterioare (de exemplu, diplopia, vertijul, paresteziile sau slăbiciunea musculară).

Hipertensiunea sistemică malignă produce pierderea vederii cauzată de exsudație, hemoragie, pete cu aspect vătuit (infarcte focale ale stratului de fibre nervoase) şi edemul discului optic.

În *ocluzia venei centrale* sau a ramurilor sale, oftalmoscopia evidențiază vene congestionate şi flebitice, cu hemoragii retiniene extinse.

În *degenerarea maculară* legată de vârstă se caracterizează prin acumularea de depozite extracelulare (corpi hialini) şi atrofia epiteliului pigmentar, pierderea de sânge sau fluid din membranele neovasculare subretiniene determinând pierderea bruscă a vederii centrale.

Apariția fotopsiilor şi a opacităților „plutitoare" poate indica *detaşarea corpului vitros*. Separarea corpului vitros de retină este un fenomen degenerativ frecvent la pacienții vârstnici. Nu este nociv decât în cazul în care creează suficientă tracțiune pentru a produce *detaşarea de retină*. *Hemoragia vitroasă* poate apărea la pacienții diabetici, din cauza vaselor fragile de neoformație.

Edemul papilar se referă la tumefacția discului optic din cauza hipertensiunii craniene. Întunecările de vedere tranzitorii sunt frecvente, dar acuitatea vizuală nu este afectată decât dacă acesta este sever, de lungă durată sau însoțit de edem şi hemoragii maculare. Constricția periferică şi pete oarbe mari apar în mod frecvent. Se efectuează examenele neuroimagistice pentru a exclude tumorile cerebrale. Dacă acestea sunt negative, este necesară PL pentru a confirma prezența hipertensiunii intracraniene. *Pseudotumora cerebri* (hipertensiunea intracraniană idiopatică) este un diagnostic de excludere: majoritatea pacienților sunt tineri, de sex feminin şi obezi; la unii dintre aceştia s-a descoperit tromboză ocultă a sinusului venos cerebral. Tratamentul constă în administrarea de acetazolamidă, scădere în greutate şi PL repetate; uneori este necesară efectuarea unui şunt lumboperitoneal pentru a împiedica orbirea.

Nevrita optică este o cauză frecventă a tumefacției monoculare a discului optic şi pierderea retrobulbară, oftalmoscopia este inițial normală. Pacientul tipic este o femeie, cu vârsta între 15 şi 45 de ani, care prezintă durere provocată

de mișcarea ochilor. Glucocorticoizii, de obicei metilprednisolon i.v. (1 g/zi, pentru 3 zile) urmat de prednison p.o. (1 mg/kg corp/zi pentru 11 zile, pot grăbi recuperarea la pacienții cu forme severe, dar acuitatea vizuală finală (la 6 luni după atac) nu a fost semnificativ diferită (față de placebo). Dacă examenul RMN arată leziuni demielinizante multiple, trebuie luat în considerare tratamentul pentru scleroza multiplă (Cap. 200). Nevrita optică ce implică simultan sau secvențial ambii ochi sugerează o neuromielită optică.

Neuropatia optică ischemică anterioară (AION) este un infarct la nivelul discului optic din cauza fluxului sangvin insuficient prin arterele ciliare posterioare. Produce o pierdere bruscă a vederii, adesea observată la trezirea din somn, și tumefierea nedureroasă a discului optic. Este important de diferențiat AION nearteritică (idiopatică) de cea arteritică. Pentru forma nearteritică nu există tratament. Spre deosebire de aceasta, AION arteritică este cauzată de *arterita cu celule gigantice* (temporală) și necesită tratament cu glucocorticoizi instituit de urgență pentru a împiedica orbirea; biopsia arterei temporale este utilă pentru confirmarea diagnosticului. VSH-ul și proteina C-reactivă trebuie verificate la toți pacienții care prezintă tumefacția acută a discului optic sau simptome sugestive pentru polimialgia reumatică (asociată cu AION arteritică).

VEDEREA DUBLĂ (DIPLOPIA)

În primul rând, trebuie verificat dacă diplopia persistă la ochiul respectiv și după acoperirea ochiului; în cazul în care diagnosticul este de diplopie monoculară, cauzată de o afecțiune oculară retiniană, implicațiile pentru pacient nu sunt grave.

Dacă pacientul prezintă diplopie în timpul examinării, testele de motilitate vor arăta o anomalie în excursiile oculare. Cu toate acestea gradul de separare angulară între cele două imagini este mic, limitarea mișcărilor este subtilă și dificil de detectat. În această situație, testul prin acoperire este util. În timp ce pacientul are privirea fixată pe o țintă la distanță, un ochi este acoperit, celălalt fiind observat pentru detectarea unei mișcări de redresare. Procedura se poate repeta și cu celălalt ochi. În cazul diplopiei pure, acest test trebuie să demonstreze aliniamentul deficitar al globilor oculari, în special când este efectuat cu capul întors sau înclinat în poziția care determină cele mai grave simptome.

Cauzele comune ale diplopiei sunt prezentate în Tabelul 58-1. Caracteristicile fizice în paralizia izolată de nerv ocular sunt:

- NC III: ptoză și deviație în jos și spre exterior a ochiului, cauzând diplopie verticală și orizontală. Dilatarea pupilei sugerează compresia directă a nervului; dacă este prezentă trebuie luată în considerare posibilitatea unui anevrism al arterei comunicante posterioare.
- NC IV: diplopie verticală cu ciclotorsiune; ochiul afectat este ușor ridicat și limitarea depresiei apare când ochiul este oprit în adducție. Diplopia este exacerbată de înclinarea capului către partea ochiului lezat și ameliorată în înclinarea capului către partea opusă ochiului lezat (de exemplu, înclinarea către stânga în paralizia NC IV drept).
- NC IV: diplopie orizontală cu strabism; ochiul afectat nu poate face mișcarea de abducție.

Paraliziile izolate ale nervului ocular motor apar în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau diabet zaharat. De obicei se rezolvă spontan în câteva luni.

Apariția paraliziilor multiple de nervi cranieni, sau oftalmoplegie difuză, ridică posibilitatea miasteniei gravis. În această boală pupilele sunt întotdeauna normale. Slăbiciunea sistemică poate fi absentă. Examenele neuroimagistice trebuie concentrate pe sinusul cavernos, fisura orbitală superioară și apexul orbitei,

TABELUL 58-1 CAUZE FRECVENTE ALE DIPLOPIEI

Accident vascular cerebral de trunchi cerebral (deviație oblică, paralizie nucleară sau fasciculară)
Infarct microvascular (paralizie de nervi III, IV, VI)
Tumori (trunchi cerebral, sinus cavernos, fisură orbitală superioară, orbită)
Scleroza multiplă (oftalmoplegie internucleară, paralizie de nerv ocular motor)
Anevrism (nervul III)
Hipertensiune intracraniană (nervul VI)
Inflamație postvirală
Meningită (bacteriană, fungică, granulomatoasă, neoplazică)
Fistulă carotido-cavernoasă sau tromboză
Herpes zoster
Sindromul Tolosa-Hunt
Sindromul Wernicke-Korsakoff
Botulism
Miastenia gravis
Sindromul Guillain-Barré sau Fisher
Boala Graves
Pseudotumora orbitală
Miozita orbitală
Traumatisme
Celulita orbitală

unde toți cei trei nervi oculari motori se află în strânsă vecinătate. Diplopia care nu poate fi explicată prin paralizia unui singur nerv motor ocular poaet fi cauzată și de meningita carcinomatoasă sau fungică, boala Graves, sindromul Guillain-Barré (în special varianta Miller-Fisher) sau sindromul Tolosa-Hunt.

Pentru mai multe informații, vezi Horton J. C.: Disorders of the Eye, cap. 28, p. 224, în HPIM-18.

CAPITOLUL 59
Slăbiciunea musculară și paralizia

ABORDAREA PACIENTULUI **Slăbiciunea musculară și paralizia**

Slăbiciunea musculară reprezintă o scădere a forței normale a unuia sau mai multor mușchi. *Paralizia* indică slăbiciunea care este atât de severă încât mușchiul nu poate fi contractat deloc, în timp ce pareza se referă la o slăbiciune ușoară sa moderată. Prefixul *hemi-* se referă la o jumătate a corpului, *para-* la ambele picioare și *cvadri-* la toate cele patru membre. Sufixul *-plegie* indică slăbiciunea severă sau paralizia.

TABELUL 59-1 SEMNE CARE DEOSEBESC TIPURILE DE SLĂBICIUNE

Semn	Neuron motor central	Neuron motor periferic	Miopatie
Atrofie	Niciuna	Severă	Ușoară
Fasciculații	Niciuna	Obișnuite	Niciuna
Distribuția afectării	Spastic	Distală/segmentară	Proximală
Tonus	Piramidală/regională	Scăzut	Normal/scăzut
Reflexe tendinoase	Hiperactiv	Hipoactive/absente	Normale/hipoactive
Semnul Babinski	Prezent	Absent	Absente

TABELUL 59-2 CAUZE COMUNE DE SLĂBICIUNE

Neuron motor central
Cortex: ischemie, hemoragie, leziune intrinsecă de masă (cancer primar sau metastatic, abces), leziune extrinsecă de masă (hematom subdural), boli degenerative (scleroza laterală a amiotrofică)
Substanță albă subcorticală/capsula internă: ischemie, hemoragie, leziune intrinsecă de masă (cancer primar sau metastatic, abces), afecțiuni imunologice (scleroza multiplă), boli infecțioase (leucoencefalopatia multifocală progresivă)
Trunchi cerebral: ischemie, afecțiuni imunologice (scleroza multiplă)
Măduva spinării: compresie extrinsecă (spondiloza cervicală, cancer metastatic, abces epidural), afecțiuni imunologice (scleroza multiplă, mielita transversă), boli infecțioase (mielopatia asociată cu SIDA, mielopatia asociată cu HTLV-I, tabes dorsalis), deficiențe nutriționale (degenerarea combinată subacută)
Neuron motor periferic
Neuron motor medular: boli degenerative (scleroza laterală amiotrofică), boli infecțioase (poliomielita)
Rădăcina motorie: compresivă (boala discală degenerativă), boli imunologice (boala discală Barré), boli infecțioase (poliradiculopatia asociată cu SIDA, boala Lyme)
Nerv periferic: tulburări metabolice (diabet zaharat, uremie, porfirie), toxice (etanol, metale grele, medicamente, difteria), deficite nutriționale (deficiența de vitamină B12); boli inflamatorii (poliarterita nodoasă), ereditare (boala Charchot-Marie-Tooth); boli imunologice (paraneoplazice, paraproteinemie); boli infecțioase (polineuropatia asociată cu SIDA și mononevrita multiplă); compresivă (blocaj)
Joncțiunea neuromusculară: boli imunologice (miastenia gravis); toxice (botulism, aminoglicoizide)
Musculare: boli inflamatorii (polimiozită, miozită cu corpi de incluziune); boli degenerative (distrofia musculară); toxice (glucocorticoizi, etanol, AZT); boli infecțioase (trichinoza); boli metabolice (hipotiroidism, paralizia periodică), congenitale (boala miezului central)

TABELUL 59-3 CARACTERISTICILE SLĂBICIUNII MUSCULARE CU ORIGINEA ÎN DIFERITE ZONE ALE SISTEMULUI NERVOS

Localizarea leziunii	Pattern-ul slăbiciunii	Semne asociate
Motor neuron central		
Cortex cerebral	Hemipareză (predominant la față și braț, sau predominant la picior)	Pierdere hemisenzorială, convulsii, hemi- sau cvadranopsia omonimă, afazie, apraxie, deviere a privirii
Capsula internă	Hemipareză (fața, brațul și piciorul pot fi afectate în mod egal	Deficit hemisenzorial, hemi- sau cvadranopsia omonimă
Trunchi cerebral	Hemipareză (braț și picior; fața poate să nu fie implicată)	Vertij, greață, vărsături, ataxie și disartrie, anomalii de mișcare a ochilor, disfuncție de nervi cranieni, stare de conștiență alterată, sindromul Homer
Măduva spinării	Tetrapareză dacă leziunea este în zona cervicală mijlocie sau mai sus	Nivel senzorial, tulburări intestinale și urinare
	Parapareză dacă leziunea este în zona cervicală inferioară sau toracică	
	Hemipareză sub nivelul leziunii (sindromul Brown-Séquard)	Durere contralaterală/pierderea sensibilității termice sub nivelul leziunii
Unitatea motorie		
Neuron motor spinal	Slăbiciune difuză, poate afecta controlul vorbirii și al deglutiției	Fasciculații și atrofie musculară; fără deficit senzorial
Rădăcină spinală	Pattern radicular al slăbiciunii	Deficit senzorial, dermatomal; durere radiculară frecventă în leziunile compresive
Nerv periferic		
Polineuropatie	Slăbiciune distală, afectând în special piciorul; de obicei simetrică	Deficit senzorial distal, afectează în special piciorul
Mononeuropatie	Slăbiciune în teritoriul de distribuție al unui singur nerv	Deficit senzorial în teritoriul unui singur nerv
Joncțiune neuromusculară	Slăbiciune de tip miopatic, asociată de obicei cu diplopie și ptoză	Fără deficit senzorial, fără modificarea reflexelor
Mușchi	Slăbiciune proximală	Fără deficit senzorial, diminuarea reflexelor apare doar în formele severe; poate apărea sensibilitate musculară

Fatigabilitatea accentuată sau limitarea funcţională din cauza durerii sau a rigidităţii articulare este confundată frecvent cu slăbiciune musculară de către pacienţi. Este nevoie de timp mai mult pentru a executa activitatea motorie propusă şi această *bradikinezie* poate fi interpretată greşit ca slăbiciune musculară. Deficitul senzorial proprioceptiv poate determina, de asemenea, slăbiciune deoarece lipseşte informaţia de feedback adevărată despre direcţie şi forţa mişcării. *Apraxia* este o afecţiune a iniţierii şi planificării mişcării, şi poate fi confundată uneori cu slăbiciunea musculară.

Anamneza trebuie să se concentreze pe ritmul de dezvoltare a slăbiciunii musculare, pe prezenţa deficitelor senzoriale şi a altor simptome neurologice, istoricul medicaţiei, afecţiuni medicale predispozante şi antecedente heredo-colaterale.

În mod tipic, slăbiciunea musculară sau paralizia sunt însoţite de alte anomalii neurologice care ajută la localizarea leziunii responsabile (Tabelul 59-1). Este important diagnosticul diferenţial între afecţiunile neuronului motor central (neuronii din substanţa albă subcorticală, capsula internă, trunchi cerebral şi măduva spinării) şi cele ale unităţii motorii (neuronii motori inferior din cornul ventral al măduvei spinării şi axonii lor din rădăcinile spinale şi nervii periferici, joncţiunea neuromusculară şi muşchii scheletici).

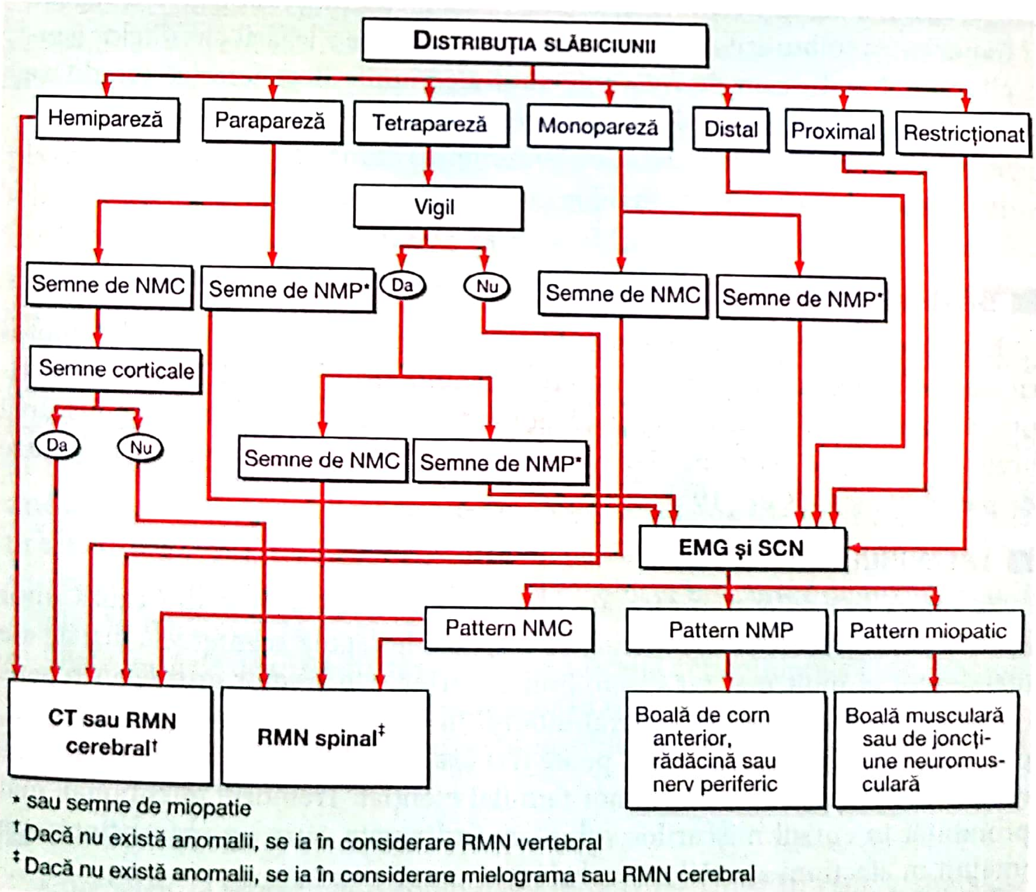


FIGURA 59-1 Un algoritm pentru abordarea iniţială a unui pacient cu slăbiciune musculară. CT, tomografie computerizată; EMG, electromiografie; NMC, neuron motor central; NMP, neuron motor periferic; RMN, rezonanţă magnetică nucleară; SCN, studii de conducere nervoasă.

În Tabelul 59-2 sunt prezentate cauzele frecvente de slăbiciune în funcție de localizarea inițială a leziunii. În Tabelul 59-3 sunt prezentate caracteristicile slăbiciunii cu originea în diferite zone ale sistemului nervos.

Un algoritm pentru abordarea inițială a unui pacient cu slăbiciune musculară este prezentat în Fig. 59-1.

Pentru mai multe informații, vezi Aminoff M. J.: Weakness and Paralysis, cap. 22, p. 181, în HPIM-18.

CAPITOLUL 60

Tremorul și tulburările de mișcare

ABORDAREA PACIENTULUI Tulburările de mișcare

Tulburările de mișcare sunt împărțite în forme rigide (akinetice), cu rigiditate musculară și încetinirea mișcărilor, și forme hiperkinetice, cu mișcari involuntare. În ambele forme, conservarea forței musculare este o regulă. Majoritatea tulburarilor de mișcare apar ca urmare a lezării circuitelor ganglionilor bazali; cauzele frecvente sunt afectiunile degenerative (ereditare sau idiopatice), induse de medicamente, insuficiență organică/sistemică, infecții ale SNC, cauze ischemice. Prezentarea clinică a diverselor tulburari de mișcare este prezentată mai jos.

BRADIKINEZIA

Bardikinezia este incapacitatea de a iniția modificări ale activității motorii sau de a efectua mișcări voluntare obișnuite ușor și rapid. Există o încetinire a mișcării și o reducere a mișcărilor automate cum ar fi clipitul și mișcarea brațelor în timpul mersului. De obicei apare în boala Parkinson sau alte cauze de parkinsonism (Cap. 195).

TREMORUL

Se referă la oscilații ritmice ale unui segment al corpului din cauza unor contracții musculare intermitente, ce implică de regulă segmentele distale ale membrelor și mult mai rar capul, limba, bărbia. Un tremor grosier în repaus (4-5 cicli/secundă) este în general întâlnit în boala Parkinson. Un tremor fin, postural, cu 8-10 cicli/secundă, poate fi o exagerare a tremorului normal, fiziologic, sau poate indica un tremor familial esențial. Tremorul intențional, mai pronunțat în cursul mișcărilor voluntare îndreptate către un obiect-țintă este întâlnit în afecțiuni ale căilor cerebeloase.

TREMORUL ESENȚIAL (TE)

Este cea mai frecventă tulburare de mișcare. Tremorul esențial trebuie diferențiat de tremorul întâlnit în stadiile incipiente ale bolii Parkinson (Tabel 60-1). Fiziopatologia tremorului esențial nu este cunoscută. Aproximativ 50%

TABELUL 60-1 DIFERENȚE ÎNTRE TREMORUL ESENȚIAL ȘI TREMORUL DIN BOALA PARKINSON

	Tremor esențial	Tremor din boala Parkinson
Viteză	5-10 cicli/secundă	4-6 cicli/secundă
Simetrie	Bilateral	De obicei asimetric
Component cea mai frecventă	Postural	Repaus
Alte simptome parkinsoniene	Absente	Prezente
Influențat de alcool	Frecvent	Rareori
Antecedente heredo-colaterale	Prezente adeseori	De obicei absente

dintre cazuri prezintă antecedente familiale, cu transmitere autozomal dominantă. Mutația genei *LINGO1* a fost identificată recent în unele cazuri familiale cu debut precoce. Mulți pacienți cu TE prezintă simptomatologie ușoară și nu necesită tratament.

- Atunci când există o afectare a activităților cotidiene (scris, mâncat etc.), terapia cu propranolol (20-80 mg/zi) aduce un beneficiu în 50% dintre cazuri.
- Terapiile chirurgicale care implică abordarea talamusului pot fi eficiente în cazurile refractare.

DISTONIA

Distonia constă în contracții musculare repetitive, involuntare, susținute, care determină frecvent mișcări de răsucire și anomalii posturale. Distoniile pot fi generalizate sau focale.

Distoniile focale sunt frecvente și includ blefarospasmul (contracția pleoapelor), disfonia spastică ce afectează corzile vocale, distonia oromandibulară a feței, a buzelor, a limbii și a bărbiei, distonia cervicală a musculaturii gâtului (torticolis) și distonia membrelor, care de obicei vizează o activitate specifică precum *crampa scriitorului*, utilizarea unui instrument muzical *(crampa muzicianului)* sau a crosei de golf.

Distonia idiopatică de torsiune, care debutează predominant în copilărie, este o formă de distonie generalizată cu transmitere autozomal dominantă ce afectează în special familiile de evrei Ashkenazi; majoritatea cazurilor sunt legate de o mutație a genei *DYT1* localizată pe cromozomul 9. Alte distonii generalizate apar ca o reacție adversă în cursul unor tratamente (de exemplu, antiemetice, neuroleptice și tratamente pentru boala Parkinson).

- Tratamentul distoniilor focale implică de obicei injectarea de toxină botulinică în musculatura afectată.
- Toate formele de distonie răspund la medicația anticolinergică (de exemplu, trihexifenidil 20-120 mg/zi), baclofen sau tetrabenazină.
- Tratamentul chirurgical, inclusiv stimularea cerebrală profundă, poate fi eficient în cazurile refractare.

COREOATETOZA

Coreoatetoza reprezintă o combinație între coree (mișcări rapide, grațioase, dansante) și atetoză (mișcări lente, distale, zvârcolite). Cele două entități de obicei coexistă, deși poate exista predominanța uneia dintre ele. Mișcările coreice sunt mișcarile predominante în coreea reumatică (coreea Sydenham) și boala Huntington. Lupusul eritematos sistemic este cea mai frecventă afecțiune

sistemică ce prezintă coree, dar ea poate fi întâlnită și în alte afecțiuni precum hipertiroidism, diverse afecțiuni autoimune, infecții - inclusiv infecția cu HIV, tulburări metabolice, și în asociere cu o gamă variată de medicamente. Hemibalismul este o formă severă, violentă de coree ce prezintă mișcări brutale, zvâcniri la nivelul unei hemipărți a corpului; cea mai frecventă cauză este o leziune (frecvent hemoragie sau infarct) a nucleilor subtalamici. Atetoza este mișcarea predominantă în unele forme de paralizie cerebrală. Administrarea cronică de neuroleptice poate conduce la diskinezie cu debut tardiv, în care mișcările coreoatetozice sunt limitate de regulă la zonele bucală, linguală și mandibulară.

BOALA HUNTINGTON

Este o afecțiune cu instalare progresivă, cu transmitere autozomal dominantă, incurabilă, caracterizată printr-o afectare motorie, comportamentală și cognitivă. Debutul are loc de regulă între 25 și 45 de ani. Semnele cardinale sunt reprezentate de mișcări rapide, coreiforme, semiintenționale, nesistematizate, involuntare; dizartria, tulburarile de mers și afectarea oculomotorie pot, de asemenea, să fie prezente în cadrul bolii. În stadiile avansate, coreea devine mai puțin proeminentă și tabloul clinic este dominat de distonii, rigiditate, bradikinezie, mioclonii și spasticitate. În boala Huntington pot fi prezente, de asemenea, tulburari cognitive și comportamentale ce pot reprezenta o cauză de handicap major. Boala este transmisă autozomal dominant și este cauzată de o repetare supranormală a numărului de poliglutamine (CAG) în secvența ADN resposabilă de expresia genei *HTT* localizată la nivelul cromozomului 4, responsabilă de producerea proteinei *huntingtină*.

- Tratamentul presupune o abordare multidisciplinară (suport medical, neuropsihiatric, consiliere genetică, atât pentru pacient, cât și pentru familia acestuia).
- Blocantele dopaminergice pot controla coreea, tetrabenazina poate determina parkinsonism secundar.
- Depresia și anxietatea trebuie tratate cu medicație antidepresivă și anxiolitică.
- Psihozele pot fi tratate cu agenți antipsihotici atipici.
- Nu există actualmente tratament care să influențeze progresia bolii.

TICURILE

Reprezintă contracții musculare scurte, stereotipale, recurente și aparent fără motiv. Sindromul Gilles de la Tourette este o afecțiune neurocomportamentală, caracterizată prin ticuri multiple, fie de natură motorie (în special grimase ale feței, contracții ale mușchilor gâtului, umerilor), fie ticuri vocale (mormăit, cuvinte, coprolalie, ecolalie). Pacienții pot resimți o imperiozitate de a exprima aceste ticuri, dar, ca un element caracteristic, ei le pot controla pentru scurte perioade de timp. Debutul are loc de regulă între 2 și 15 ani, și ticurile devin mai puțin pronunțate în timp sau chiar dispar la vârsta adultă.

- Tratamentul medicamentos este indicat doar în cazurile în care ticurile sunt deranjante și afectează calitatea vieții.
- Tratamentul este în general inițiat cu clonidină, începând cu o doză scăzută sau guanfacină (0,5-2 mg/zi). Dacă aceste medicamente se dovedesc ineficiente se poate institui un tratament cu neuroleptice.

MIOCLONIILE

Miocloniile reprezintă mișcări scurte, rapide (< 100 ms), ferme, scadate, de regulă multifocale. Ca și asterixis-ul, acestea indică de regulă prezența unei

encefalopatii difuze. Ele pot fi întâlnite după un stop cardio-respirator, ca o consecință a hipoxiei cerebrale difuze - sub formă de mioclonii multifocale. Leziunile măduvei spinării pot, de asemenea, să cauzeze mioclonii. Miocloniile apar în mod normal la trezire sau la inducerea somnului.

- Tratamentul este indicat doar când există un deficit funcțional și constă în tratarea patologiei subiacente sau îndepărtarea agentului cauzal.
- Tratamentul farmacologic include acidul valproic (800-3 000 mg/zi), piracetam (8-20 g/zi), clonazepam (2-15 mg/zi) sau primidonă (500-1 000 mg/zi). Levetiracetam se poate dovedi foarte eficient în unele cazuri.

ASTERIXIS

Asterixis-ul reprezintă întreruperi scurte, artimice ale contracțiilor musculare voluntare susținute, concretizate de regulă ca o scurtă pierdere a posturii articulației mâinilor în dorsiflexie cu brațele întinse în față; „mioclonii negative". Această mișcare poate fi întâlnită în orice formă de enecefalopatie legată de intoxicația medicamentoasă, insuficiența multipă de organ sau infecțiile SNC.

Tratamentul constă în corectarea afecțiunilor subiacente.

Pentru mai multe informații, vezi Olanow C. W., Schapira A. H. V.: Parkinson's Disease and Other Movement Disorders, Cap. 372, p. 3317, în HPIM-18.

CAPITOLUL 61
Afazia

Afazia reprezintă o perturbare a înțelegerii sau a reproducerii limbajului vorbit sau scris. Examinarea clinică ar trebui să evalueze vorbirea spontană (fluența), înțelegerea, repetarea, numirea, cititul și scrisul. O schemă de clasificare este prezentată în Tabelul 61-1. La aproape toate persoanele dreptace și la mulți dintre stângaci, localizarea centrului limbajului este în emisfera stângă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Afazia Wernicke

Deși limbajul vorbit pare gramatic, melodic și fără efort (fluent) deseori este practic de neînțeles din cauza unor erori în folosirea cuvintelor, structură și timp, și prezența erorilor parafazice și a neologismelor („jargonului") . Înțelegere materialului scris și a celui vorbit este grav afectată, așa cum este cazul și cu citirea, scrierea și repetarea. Pacientul pare de cele mai multe ori să nu își dea seama de deficit. Simptomele asociate pot include deficite senzoriale parietale și hemianopsie omonimă. Problemele motorii sunt rare.

Leziunea este localizată în regiunea perisilviană posterioară. Cele mai frecvent întâlnite cauze sunt embolismul la nivelul ramurii inferioare a arterei cerebrale medii dominante (MCA); etiologii mai rare sunt hemoragia intracerebrală, traumatismele craniene severe sau o tumoră.

TABELUL 61-1 CARACTERISTICILE CLINICE ALE AFAZIEI ȘI ALE AFECȚIUNILOR ÎNRUDITE

	Comprehensiunea	Vorbirea repetată	Numirea	Fluența
Wernicke	Afectată	Afectată	Afectată	Păstrată sau accentuată
Broca	Păstrată (cu excepția gramaticii	Afectată	Afectată	Scăzută
Globală	Afectată	Afectată	Afectată	Scăzută
De conducere	Păstrată	Afectată	Afectată	Păstrată
Transcorticală non-fluentă (motorie)	Păstrată	Păstrată	Afectată	Afectată
Transcorticală fluentă (senzorială)	Afectată	Păstrată	Afectată	Păstrată
De izolare	Afectată	Ecolalie	Afectată	Vorbire fără sens
Anomică	Păstrată	Păstrată	Afectată	Păstrată cu excepția pauzelor pentru găsirea unor cuvinte
Surditate verbală pură	Afectată doar pentru limbajul vorbit	Afectată	Păstrată	Păstrată
Alexia pură	Afectată doar pentru citit	Păstrată	Păstrată	Păstrată

Afazia Broca

Discursul este lipsit de fluență, greoi, muncit, întrerupt de multe pauze în care pacientul își caută cuvintele și de obicei dizartric; exprimarea verbală poate fi redusă la un mormăit sau un singur cuvânt; sunt alterate și numirea și vorbirea repetată. Înțelegerea limbajului vorbit și scris este relativ intactă. Pacientul este deseori conștient de deficit, dar vizibil frustrat de deficit. În cazul leziunilor de mari dimensiuni, poate apărea o hemipareză, iar ochii pot devia către partea leziunii. Mai frecvent sunt prezente grade mai reduse de slăbiciune contralaterală la nivelul feței și a brațului. Rareori, apare pierderea senzorială, iar câmpul vizual este intact.

Leziunea implică girusul frontal inferior dominant (zona Broca), deși zonele corticale și subcorticale de-a lungul fisurii silviene superioare și insulei sunt deseori implicate. De obicei, afazia Broca este cauzată de leziuni vasculare care implică partea superioară a MCA; mai rar este determinată de tumori, hemoragii intracerebrale sau abcese.

Afazia globală

Toate aspectele vorbirii și ale limbajului sunt lezate. Pacientul nu poate citi, scrie sau repeta și are o înțelegere auditivă redusă. Debitul verbal este minim și lipsit de fluență. Hemiplegia, pierderea semisenzorială și hemianopsia omonimă

sunt de obicei prezente. Sindromul reprezintă combinarea disfuncției zonelor Wernicke și Broca, de obicei având ca sursă ocluzia proximală a MCA care alimentează emisfera dominantă (mai puțin frecvent din cauza unei hemoragii, tumori sau traumatism).

Afazia de conducere

Vorbirea este fluentă, dar parafazică, înțelegerea limbajului vorbit este nealterată, iar repetarea este grav afectată, așa cum este și cazul numirii lucrurilor și al scrisului. Leziunile cruță, dar deconectează funcțional ariile Wernicke și Broca. Majoritatea cazurilor sunt embolice, implicând girusul supramarginal al lobului parietal dominant, lobul temporal dominant sau fasciculul arcuat.

EXAMENE DE LABORATOR

CT-ul sau RMN-ul identifică localizarea și natura leziunii cauzatoare.

TRATAMENT Afazia

- Terapia vorbirii poate fi de ajutor în tratamentul unor cazuri de afazie.
- Atunci când leziunea este provocată de un accident vascular cerebral, recuperarea funcției limbajului atinge maximum în 2-6 luni, după care progresul ulterior este limitat.

Pentru mai multe informații, vezi Mesulam M-M: Aphasia, Memory Loss, and Other Focal Cerebral Disorders, cap. 26, p. 202, în HPIM-18.

CAPITOLUL 62
Tulburările de somn

Tulburările de somn sunt printre cele mai răspândite probleme întâlnite de medici. Mai mult de jumătate dintre adulți prezintă tulburări de somn, iar 50-70 de milioane de americani suferă de tulburări cronice de somn.

ABORDAREA PACIENTULUI Tulburările de somn

Pacienții se pot plânge de: (1) dificultăți în inițierea și menținerea somnului (insomnie); (2) somn excesiv în timpul zilei, oboseală sau epuizare; (3) fenomene comportamentale care apar în timpul somnului [somnambulism, tulburări de comportament care includ mișcări rapide ale ochilor (REM), mișcări periodice ale piciorului în somn]; sau (4) afecțiuni ale ritmului circadian asociate cu jet lag-ul (neadaptarea la modificarea semnificativă a fusului orar), lucrul în schimburi și sindromul fazei de somn întârziate. O anamneză atentă a obiceiurilor de somn și informațiile obținute de la partener (de exemplu,emplu, sforăit puternic, adormirea la volan) sunt extrem de

importante în stabilirea diagnosticului. Pacienţii cu o stare de somnolenţă excesivă ar trebui să evite condusul automobilului până când este implementată o terapie eficientă. Completarea unui jurnal zilnic somn-muncă-medicamente timp de cel puţin 2 săptămâni poate fi deseori de ajutor. Orele de somn şi muncă (inclusiv moţăitul în timpul zilei şi momentele de trezire din timpul nopţii), cât şi consumul de droguri şi de alcool, inclusiv tablete cu cofeină şi hipnotice, ar trebui notate zilnic. Evaluarea de laborator a măsurărilor obiective de somn sunt necesare pentru a evalua afecţiunile specific, cum ar fi apneea în somn şi narocolepsia.

INSOMNIA

Insomnia sau problema somnului inadecvat, este clasificată în: adormire dificilă (*insomnie de debut al somnului*), treziri frecvente sau susţinute (*insomnie în menţinerea somnului*), treziri matinale (*insomnia de trezire*), sau oboseală/somnolenţă persistentă în ciuda unui somn de durată adecvată (*somn fără refacere fizică şi psihică*). Insomnia care durează una sau mai multe nopţi este denumită *insomnie tranzitorie* şi, în general, este cauzată de un stres situaţional sau o modificare a programului sau a mediului de somn (de exemplu,emplu, jet lag-ul). *Insomnia pe termen scurt* durează de la câteva zile la 3 săptămâni; este frecvent asociată cu un stres mai prelungit cum ar fi recuperarea după o intervenţie chirurgicală sau o boalaă pe termen scurt. *Insomnia de lungă durată* (cronică) durează mai multe luni sau ani şi, spre deosebire de insomnia pe termen scurt, necesită o evaluare temeinică pentru a descoperi cauza subiacentă. Insomnia cronică este cauzată de afecţiuni fluctuante, cu exacerbare spontană sau indusă de stres.

Toate insomniile pot fi exacerbate şi perpetuate de comportamente care nu duc la iniţializarea sau menţinerea somnului. Igiena deficitară a somnului se caracterizează printr-un tipar comportamental anterior somnului şi/sau condiţiilor de mediu în dormitor care nu sunt propice somnului. Ca alternativă pentru somnifere, pacientul ar trebui să încerce să evite activităţile stresante înainte de a merge în pat, să păstreze mediul din dormitor doar pentru somn şi să menţină ora de trezire constant.

Insomnia de adaptare (insomnia acută)

Insomnia acută poate apărea după o modificare a mediului de somn (de exemplu, un pat nefamiliar dintr-un hotel sau spital), înainte sau după un eveniment major de viaţă, sau o situaţie care induce anxietate. Tratamentul este simptomatic, cu folosirea intermitentă a hipnoticelor şi rezolvarea factorului de stres.

Insomnia psihofiziologică

Aceşti pacienţi sunt preocupaţi de incapacitate de a dormi cum trebuie în timpul nopţii. Ar trebui acordată atenţie riguroasă igienei somnului şi corectării comportamentelor contraproductive şi activante de dinainte de somn. Terapia comportamentală este tratamentul de elecţie.

Droguri şi medicamente

Cofeina este probabil cauza farmacologică cea mai comună a insomniei. Alcoolul şi nicotina pot, de asemenea, să interfereze cu perioada de somn, în ciuda faptului că mulţi pacienţi folosesc aceşti agenţi să se relaxaze şi să promoveze somnul. Anumite medicamente eliberate cu reţetă, inclusiv antidepresive, simpatomimetice şi glucocorticoizi, pot produce insomnia. Pe lână acestea, insomnia de rebound poate apărea ca urmare a sevrajului acut la hipnoticee,

în special după folosirea de doze mari de benzodiazepine cu durată scurtă de acțiune. Din acest motiv, dozele de hipnotice ar trebui să fie mici spre moderate și este încurajată reducerea treptată a acestora.

Tulburări de mișcare

Pacienții care prezintă *sindromul picioarelor neliniștite* (SPN) acuză o senzație de târâre sau agățare prodund în călcâie sau coapse, asociată cu o dorință irezistibilă de a-și mișca picioarele; simptomele se agravează în mod tipic mai grave în timpul nopții. Deficiența de fier și insuficiența renală pot cauza SPN secundar. Tratametnul constă în administrarea de medicamente dopaminergice (pramipexol 0,25-0,5 mg zilnic la ora 20, sau ropinirol 0,5-4,0 mg zilnic la ora 20). Tulburarea cu mișcări periodice ale membrelor în somn (PLMS) se caracterizează prin extinderi stereotipe ale halucelui și dorsiflexia labei piciorului la fiecare 20 până la 40 de secunde în timpul somnului non-REM. Opțiunile de tratament includ medicamente dopaminergice sau benzodiazepine.

Alte afecțiuni neurologice

O serie de afecțiuni neurologice pot produce întreruperea somnului profund atât prin mecanisme directe, nespecifice (de exemplu, durere de gât sau spate) sau prin afectarea directă a structurilor SNC implicate în generarea și controlul somnului. Afecțiunile frecvent întâlnite care să fie luate în considerare sunt: *demența* de cauze diferite, *epilepsia, boala Parkinson* și *migrena.*

Afecțiuni psihice

Aproximativ 80% dintre pacienții cu afecțiuni psihice acuză tulburări de somn. Afecțiunea subiacentă poate fi: depresia, mania, o tulburare de anxietate sau schizoferenia.

Afecțiuni medicale

În astmul bronșic, variațiile zilnice ale rezistenței căilor respiratorii au ca rezultat accentuarea simptomelor în timpul nopții. Tratamentul astmului cu compuși pe bază de teofilină, agoniști adrenergici sau glucocorticoizi poate afecta somnul. Steroizii inhalați care nu afectează somnul reprezintă o alternativă potrivită pentru medicamentele orale. *Ischemia cardiacă* este, de asemenea, asociată cu afectarea somnului; ischemia în sine poate fi cauzată de creșterea tonusului simpatic ca rezultat al apneei în somn. Pacienții pot avea coșmaruri sau vise aproape reale. *Dispnee paroxistică nocturnă* poate, de asemenea, să apară ca o consecință a ischemiei cardiace, ce cauzează congestie pulmonară exacerbată de poziția orizontală. Alte afecțiuni asociate cu întreruperea somnului sunt: *boala pulmonară obstructivă cronică, fibroza chistică, hipertiroidismul, menopauza, boala de reflux gastroesofagian, insuficiența renală cronică* și *insuficiența hepatică.*

TRATAMENT Insomnia

INSOMNIA FĂRĂ CAUZE IDENTIFICABILE Insomnia primară este un diagnostic de excludere.

- Tratamentul constă în: terapii comportamentale pentru anxietate și condiționare negativă; farmacoterapie și/sau psihoterapie pentru tulburările de dispoziție/anxietate; se pune accentul pe o bună igienă a somnului; și hipnotice cu administrare intermitentă pentru exacerbările insomniei.

- Terapia cognitivă pune accentul pe înțelegerea naturii somnului normal și a ritmului circadian, pe folosirea terapiei cu lumină și imagini pentru a bloca intruziuni ale gândurilor nedorite.
- Modificările comportamentale implică restricții ale orei de somn, stabilirea unui orar precis pentru somn și reguli ale spațiului de somn.
- Folosirea judicioasă a agoniștilor receptorilor benzodiazepinei cu durată scurtă de acțiune poate fi eficientă; opțiunile includ zaleplon (5-20 mg), zolpidem (5-10 mg), triazolam (0,125-0,25 mg), eszospiclon (1-3 mg). Se limitează utilizarea acestora la 2-4 săptămâni maxim pentru tatamentul insomniei acute sau se administrează intermitent în cazul insomniei cronice.

SOMNOLENȚA DIURNĂ

Diferențierea între somnoletă și acuza subiectivă de oboseală poate fi dificilă. Cuantificarea somnolenței diurne poate fi realizată într-un laborator de somn folosindu-se testul latenței multiple a somnului (MSLT), măsurarea repetată în timpul zilei a latenței somnului în condiții standardizate. Cauzele cele mai frecvente sunt redate pe scurt în Tabelul 62-1.

Sindromul apneei de somn

Disfuncția respiratorie în timpul somnului este o cauză frecventă a somnolenței diurne excesive și/sau a tulburărilor de somn nocturn, afectând anual aproximativ 2-5 milioane de americani. Episoadele pot fi cauzate de ocluzia căilor aeriene (*apnee de somn obstructivă*), absența efortului respirator (*apnee de somn centrală*) sau combinația acestor factori (*apnee de somn mixtă*). Obstrucția este exacerbată de obezitate, poziția orizontală, sedative (în special alcool), obstrucție nazală și hipertiroidism. Apneea de somn este în special prevalentă la persoanele supraponderale și vârstnici, și rămâne nediagnosticată la 80-90% dintre indivizii afectați. Tratamentul constă în corectarea factorilor enumerați mai sus, dispozitive cu presiune pozitivă a căilor aeriene, dispozitive orale și, uneori, intervenție chirurgicală (Cap. 146).

Narcolepsia

Somnolența excesivă în timpul zilei și afectarea somnului REM în zona de trezire (cataplexie, halucinații hipnagogice și paralizie în somn). Cataplexia, pierderea bruscă a tonusului muscular la nivelul brațelor, al picioarelor sau al feței, este precipitată de stimuli emoțional decad i cum ar fi râsul sau tristețea. Simptomele de narcolepsie (Tabelul 62-2) debutează de obicei în a doua decadă de viață, deși poate varia de la 5 până la 50 de ani; prevalența este de 1 la 4 000 de persoane. Narcolepsia are o componenta genetică; aproape toți pacienții cu cataplexie sunt pozitivi la testul pentru HLA DQB1*0602. Neuronii hipotalamici care conțin neuropeptidul hipocretină (orexină) reglează ciclul trezire/somn, iar pierderea acestor celule, posibil din cauza unei afecțiuni autoimune, a fost implicată în narcolepsie. Diagnosticul se stabilește prin studii de somn care confirmă latența scurtă a somnului de zi și o tranziție rapidă în somn REM.

TRATAMENT **Narcolepsia**

- Somnolența se tratează cu modafinil (200-400 mg/zi administrate într-o singură doză).
- Alte stimulente cum ar fi metilfenidatul (10 mg x 2/zi până la 20 mg x 4/zi) sau dextroamfetamina (10 mg x 2/zi) sunt alternative, în special pentru pacienții refractari.

TABELUL 62-1 EVALUAREA PACIENTULUI CARE PREZINTĂ SOMNOLENȚĂ DIURNĂ EXCESIVĂ

Caracteristici ale anamnezei și ale examinării fizice	Evaluarea diagnostică	Diagnostic	Tratament
Obezitate, sforăit, hipertenisune arterială	Polisomnografie cu monitorizarea respiratorie	Apnee de somn obstructivă	Presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; chirurgie ENT (de exemplu, uvulopalatofaringoplastie); proteze dentare, terapie farmacologică (de exemplu, protriptilină); scădere în greutate
Cataplexie, halucinații hipnogogice, paralizia în somn, antecedente heredo-colaterale	Polisomnografie cu testări multiple ale latenței somnulu	Sindrom narcolepsie-cataplexie	Stimulente (de exemplu, modafinil, metilfenidat); antidepresive supresoare de REM (de exemplu, protriptilină), consiliere genetică
Sindromul picioarelor neliniștite, tulburări de somn, afecțiuni medicale predispozante (de exemplu, deficiență de fier sau insuficiență renală	Evaluarea pentru afecțiuni medicale predispozante	Sindromul picioarelor neliniștite	Tratamentul afecțiunilor predispozante, dacă este posibil; antagoniști de dopamină (de exemplu, pramipexol, ropinirol)
Tulburări de somn, afecțiuni medicale predispozante (de exemplu, astm bronșic), și/sau terapii medicale predispozante	Înregistrarea într-un jurnal al perioadelor somn-trezire	Insomnie (vezi textul)	Tratametnul afecțiunii predispozante și/sau modificări ale terapiilor, dacă este posibil; terapie comportamentală; agoniști ai receptorilor de benzodiazepină cu acțiune scurtă (de exemplu, zolpidem)

Abrevieri: ENT, urechi, nas, faringe; REM, mișcări rapide ale ochilor.

TABELUL 62-2 PREVALENȚA SIMPTOMELOR ÎN NARCOLEPSIE

Simptom	Prevalență, %
Somnolență diurnă excesivă	100
Tulburări de somn	87
Cataplexie	76
Halucinații hipnagogice	68
Paralizie în somn	64
Tulburări de memorie	50

Sursa: modificat după T.A. Roth, L. Merlotti în S.A. Burton și colab. (ed.). *Narcolepsy 3rd International Symposium: Selected Symposium Proceedings*, Chicago, Matrix Communications, 1989.

- Cataplexia, halucinațiile hipnagogice și paralizia în somn răspund la antidepresivele triciclice protriptilină (10-40 mg/zi) și clomipramină (25-50 mg/zi), și la fluoxetină, un inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei (10-20 mg/zi). Alternativ, se poate administra gama-hidroxibutirat (GHB) la culcare și 4 ore mai târziu; este eficient în reducerea episoadelor de cataplexie din timpul zilei.
- Durată suficientă pentru somnul nocturn și perioade scurte de somn în timpul zilei sunt alte măsuri preventive.

TULBURĂRILE RITMULUI CIRCADIAN

Insomnia sau hipersomnia pot apărea în afecțiuni ale temporizării somnului mai degrabă decât în generarea somnului. Astfel de afecțiuni sunt: (1) organice – din cauza unui defect al pacemaker-ului hipotalamic circadian sau a răspunsului acestuia la stimulii aferenți, sau (2) de mediu – din cauza unei întreruperi a expunerii la stimulii aferenți din mediu (ciclul lumină/întuneric). Exemple ale acestuia din urmă sunt sindromul schimbărilor rapide de fus orar (jet lag) și munca în schimburi. Somnolența ca urmare a lucrului în schimburi poate fi tratată cu modafinil (200 mg, cu 30-60 de minute înainte de începerea schimbului de noapte) și prin expunere potrivită la lumină puternică. Programele de siguranță la locul de muncă ar trebui să ofere educație despre somn și să sporească atenția la pericolele asociate cu munca pe timp de noapte.

Sindromul fazei de somn întârziat este caracterizat cu debutul somnului raporat ca târziu, iar orele de trezire mai târzii, dar cu neafectarea în alt mod a structurii somnului. Fototerapia cu lumină puternică în orele dimineții sau terapia cu melatonină în timpul serii pot fi eficiente.

Sindromul fazei de somn avansat se caracterizează prin debutul somnului către începutul serii și trezirea foarte de dimineață. Acești pacienți pot beneficia în urma fototerapiei cu lumină puternică în timpul orelor serii. Unele cazuri autozomal dominante rezultă în urma unei mutații într-o genă (*PER2*) implicată în reglarea pacemaker-ului circadian.

Pentru mai multe informații, vezi Czeisler C.A., Winkleman J.W., Richardson G.S.: Sleep Disorders, cap. 25, p. 213, în HPIM-18.

SECȚIUNEA 4 Oftalmologie și otolaringologie

CAPITOLUL 63

Afecțiuni ale ochilor și tulburări de auz

AFECȚIUNILE OCHILOR

ABORDAREA PACIENTULUI Afecțiunile ochilor

Anamneza și examenul fizic permit diagnosticarea cu acuratețe a majorității afecțiunilor oculare fără a fi nevoie de teste de laborator sau imagistice. Examinarea oculară trebuie să includă evaluarea acuității vizuale, reacțiile pupilare, mișcările oculare, alinierea ochilor, câmpurile vizuale și tensiunea intraoculară. Pleoapele, conjunctiva, corneea, camera anterioară, irisul și cristalinul se examinează cu lampa cu fantă. Cu ajutorul oftalmoscopului se vizualizează fundul de ochi.

Pierderea acută a vederii sau diplopia la un pacient care nu prezintă inflamație oculară semnifică adeseori o afecțiune oculară sau neurologică gravă și trebuie tratată de urgență (Cap. 58). În mod paradoxal, apariția unei hiperemii oculare, chiar însoțită de durere, are implicații mai puțin grave atât timp cât acuitatea vizuală nu este afectată.

AFECȚIUNI SPECIFICE

Ochiul hiperemic sau dureros

Cauzele frecvente sunt enumerate în Tabelul 63-1.

Traumatisme minore. Pot produce abraziuni ale corneei, hemoragii subconjunctivale sau corp străin intraocular. Integritatea epiteliului corneean este evaluată prin aplicarea unei picături de fluoresceină în ochi și examinarea cu lampa cu fantă (folosind o lumină albastru-cobalt) sau cu o lanternă cu filtru albastru. Sacii conjunctivali trebuie examinați cu atenție pentru determinarea corpilor străini, tracționând pleoapa inferioară în jos, iar cea superioară trebuie răsucită în sus.

TRATAMENT Traumatisme minore

- Arsurile chimice și corpii străini se tratează prin irigare abundentă cu ser fiziologic.
- Corpii străini pot fi îndepărtați cu ajutorul unui aplicator cu vată la vârf, umezit, după aplicarea unei picături de anestezic local.
- Abraziunile corneei necesită aplicarea unui unguent cu antibiotic, un agent midriatic (ciclopentolat 1% și bandaj ocular).

TABELUL 63-1 CAUZE ALE OCHIULUI HIPEREMIC SAU DUREROS
Traumatism cu un obiect contondent sau penetrant
Substanțe chimice
Abraziuni ale corneei
Corp străin
Lentile de contact (utilizarea excesivă sau infecția)
Expunerea corneei (paralizia nervilor cranieni 5 și 7, ectropion)
Hemoragie subconjunctivală
Blefarită
Conjunctivită (infecțioasă sau alergică)
Ulcer corneean
Keratita herpetică
Zona zoster oftalmică
Keratoconjunctivita sicca (ochiul uscat)
Dacriocistita
Episclerita
Sclerita
Uveita anterioară
Endoftalmita
Glaucomul acut cu unghi închis
Medicamente
Pinguecula
Pterygium
Proptoza (masă retrobulbară, celulită orbitală, oftalmopatia Graves, pseudotumora orbitală, fistula carotido-cavernoasă)

Infecția Infecția pleoapelor și a conjunctivei (blefaroconjunctivita) produce hiperemie și iritație, dar nu afectează acuitatea vizuală și nu produce durere. Adenovirusurile reprezintă cauza cea mai frecventă a „ochiului roșu". Pot produce o secreție apoasă, în timp ce infecțiile bacteriene au tendința să producă un exsudat mucopurulent. Examinarea cu lampă cu fantă arată o cornee neafectată, clară și lucioasă. Infecția corneei (keratita) este o afecțiune mai gravă decât blefaroconjunctivita din cauza riscurilor de cicatrizare, perforație a corneei și orbire. Pe glob, cele două cauze majore ale orbirii prin keratită sunt trahomul consecutiv infecției cu *Chlamydia* și deficitul de vitamina A, corelat cu malnutriția; în Statele Unite, lentilele de contact dețin un rol major în infecția și ulcerarea corneei. Un aspect dendritic al ulcerației epiteliului corneean, evidențiat prin colorare cu fluoresceină, este patognomonic pentru keratita cu virus herpes simplex, dar este întâlnit numai în puține cazuri.

TRATAMENT **Infecția**

- Igiena riguroasă a mâinilor și antibiotice locale cu spectru larg pentru blefaroconjunctivită (sulfacetamidă 10%, polimixină-bacitracină-neomicină sau trimetroprim-polimixină).
- Keratita necesită terapie antibiotică empirică (aplicată de obicei topic și subconjunctival) până la obținerea rezultatelor culturilor efectuate din probele corneene.
- Keratita herpetică se tratează cu agenți antivirali topici, cicloplegice și aciclovir pe cale orală.

Inflamația Inflamația ochiului, în absența infecției, poate produce episclerită, sclerită sau uveită (irită sau iridociclită). Cele mai multe cazuri sunt idiopatice, dar unele apar în cadrul unor boli autoimune. Secreția este absentă. Apare hiperemie ciliară din cauza congestiei vaselor conjunctivale și episclerale profunde din vecinătatea limbului corneean. Diagnosticul de uveită necesită examinarea cu lampă cu fantă pentru identificarea celulelor inflamatorii care plutesc în umoarea apoasă din camera anterioară sau sunt depozitate pe endoteliul corneean (precipitate keratinice).

TRATAMENT **Inflamația**

- Se administrează agenți midriatici (pentru reducerea durerii și prevenirea formării sinechiilor), AINS și glucocorticoizi topici. (***Notă***: tratamentul prelungit cu glucocorticoizi oculari poate cauza cataractă și glaucom.)

Glaucomul acut cu unghi închis Este o cauză rară, frecvent greşit diagnosticată a ochiului roșu, dureros. Deoarece camera anterioară este îngustă, drenarea umorii apoase către unghiul camerei anterioare este blocată din cauza irisului periferic. Tensiunea intraoculară crește brusc, determinând durere, congestie oculară, edem corneean, vedere încețoșată și cu umbre, cefalee și greață. Diagnosticul se pune prin măsurarea tensiunii intraoculare în timpul unui atac acut.

TRATAMENT **Glaucomul acut cu unghi închis**

- Atacul acut se tratează prin constricția pupilei cu o picătură de pilocarpină și scăderea presiunii intraoculare cu acetazolamidă (p.o. sau i.v.), beta-blocante topice, analogi prostaglandinici și agoniști alfa-adrenergici.
- Dacă aceste măsuri nu dau rezultate, se poate utiliza laserul pentru a crea un orificiu la periferia irisului, în scopul deblocării pupilare.

Pierderea cronică de vedere

Cele mai frecvente cauze sunt listate în Tabelul 63-2.

Cataracta Reprezintă opacifierea cristalinului, suficientă pentru a diminua vederea, ca rezultat al procesului de îmbătrânire. Cataracta se produce mai rapid la pacienții cu antecedente de traumatisme oculare, uveită sau diabet

TABELUL 63-2 CAUZELE PIERDERII PROGRESIVE, CRONICE A VEDERII
Cataractă
Glaucom
Degenerescență maculară
Retinopatie diabetică
Tumoră de nerv optic sau chiasmă optică
Tumoră intraoculară
Retinită pigmentară
Membrană epiretiniană
Orificiu macular

zaharat. Radioterapia şi tratamentul cu glucocorticoizi pot induce cataracta ca efect secundar. Tratamentul constă în extracția chirurgicală a irisului opacifiat şi înlocuirea cu un iris intraocular artificial.

Glaucomul Este o neuropatie optică insidioasă, care evoluează lent spre pierderea vederii, asociată de obicei cu creşterea cronică a tensiunii intraoculare. Doar la o mică parte dintre pacienții cu glaucom unghiul este închis. Majoritatea pacienților cu glaucom prezintă unghiuri deschise ale camerei anterioare, fără să se cunoască etiologia presiunii intraoculare crescute. Diagnosticul se pune prin demonstrarea prezenței scotoamelor arcuate (fascicul de fibre nervoase) la testele de perimetrie, excavarea patologică de la nivelul discului optic (Fig. 63-1) şi măsurarea tensiunii intraoculare.

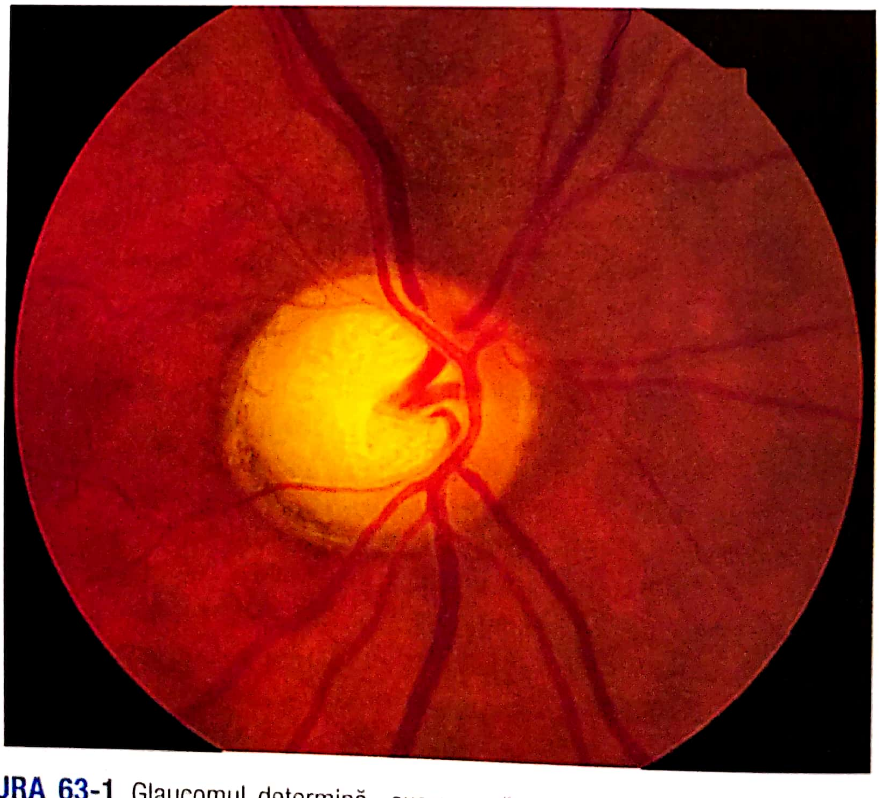


FIGURA 63-1 Glaucomul determină „excavarea" cu marginea neurală a papilei optice distruse și excavația fiziologică de la nivelul discului optic se mărește. Diametrul excavației-papilă este la acest pacient de 0,7/1,0.



FIGURA 63-2 Degenerescența maculară legată de vârstă începe prin acumularea de corpi hialini în maculă, care apar ca depozite subretiniene de culoare galbenă.

TRATAMENT Glaucom

- Tratamentul constă în administrarea locală de agoniști adrenergici, beta-blocante, analogi prostaglandinici și inhibitori ai anhidrazei carbonice pe cale orală.
- Tratamentul cu laser al rețelei trabeculare de la nivelul unghiului camerei anterioare ameliorează drenajul umorii apoase din ochi.
- În cazul în care tratamentul medical sau laserterapia eșuează, trebuie plasat pe cale chirurgicală un filtru (trabeculectomie) sau o valvă.

Degenerescența maculară Există o formă „uscată" și o formă „umedă". În forma uscată se acumulează depozite extracelulare, numite corpi hialini, sub epiteliul pigmentar retinian (Fig. 63-2). Pe măsură ce aceştia se acumulează, vederea se deteriorează treptat. În forma umedă, apar vase de neoformaţie sub epiteliul pigmentar retinian. Hemoragiile de la nivelul acestor vase pot determinarea pierderea acută a vederii centrale la vârstnici, deşi înceţoşarea vederii se produce gradual. Examenul maculei evidenţiază corpii hialini şi hemoragiile subretiniene.

TRATAMENT Degenerescența maculară

- Tratamentul cu vitaminele C şi E, beta-caroten şi zinc întârzie procesul de degenerescenţă maculară uscată.

- Tratamentul degenerescenței maculare umede constă în injectarea de antagoniști ai factorului de creștere vasculară endotelială direct în cavitatea vitroasă (o dată pe lună).

Retinopatia diabetică Este o cauză majoră de cecitate în Statele Unite. Se dezvoltă în ani de zile după debutul diabetului zaharat. Se manifestă prin hemoragii intraretiniene, exsudat, infarcte în stratul de fibre nervoase (pete vătuite) și edem macular. Retinopatia diabetică proliferativă se caracterizează prin proliferarea vaselor de neoformație pe suprafața retiniană, cauzând orbirea prin hemoragii în corpul vitros, dezlipirea de retină și glaucom (Fig. 63-3).

TRATAMENT **Retinopatia diabetică**

- Toți bolnavii cu diabet zaharat trebuie examinați periodic de un medic oftalmolog, pentru supravegherea retinopatiei diabetice.
- Pentru a preveni apariția complicațiilor, se efectuează fotocoagularea panretiniană cu laser.

Tumorile Tumorile nervului optic sau ale chiasmei optice sunt rare, dar pot scăpa detectării, deoarece produc pierderea treptată a vederii și puține date obiective la examinare, cu excepția palidității discului optic. Tumorile hipofizare sunt cele mai frecvente leziuni; determină pierderea vederii monocular sau bitemporal. Melanomul este cea mai comună tumoră primară a globului ocular.



FIGURA 63-3 Retinopatie diabetică manifestată prin hemoragii în corpul vitros, exsudat de culoare galbenă și vase de neoformație. Acest pacient prezintă vase de neoformație proliferând din discul optic, necesitând fotocoagulare panretiniană cu laser.

TRATAMENT Tumori

- Tumorile hipofizare mari care produc compresia chiasmei optice sunt îndepărtate chirurgical pe cale transsfenoidală.
- În unele cazuri, tumorile mici pot fi ținute sub observație sau controlate farmacologic (de exemplu, bromocriptină pentru prolactinom).

TULBURĂRILE DE AUZ

Aproximativ 10% dintre adulți prezintă o scădere a auzului, iar o treime dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani prezintă o hipoacuzie suficient de importantă pentru a necesita proteză auditivă. Hipoacuzia poate fi cauzată de afecțiuni ale pavilionului urechii, ale canalului auditiv extern, ale urechii medii, ale urechii interne sau ale căilor auditive centrale. *În general, leziunile pavilionului urechii, ale conductului auditiv extern sau ale urechii medii determină hipoacuzie de transmisie, în timp ce leziunile urechii interne sau ale nervului VIII cranian determină hipoacuzie de percepție.*

ABORDAREA PACIENTULUI Tulburări de auz

Scopul este de a determina: (1) tipul de hipoacuzie (de transmisie, de percepție sau mixtă); (2) severitatea afectării; (3) anatomia leziunii și (4) etiologia. Trebuie evaluate: modul de debut (brusc versus insidios), evoluția (rapidă versus lentă) și dacă simptomele sunt uni- sau bilaterale. Se întreabă pacientul despre prezența tinitusului, a vertijului, a dificultăților de echilibru, a senzației de plenitudine otică, a otoreei, a cefaleei și a simptomelor afectării nervului facial sau a altor nervi cranieni. De asemenea, este important de precizat dacă pacientul a suferit anterior un traumatism cranian, dacă a fost expus la ototoxine și zgomot ocupațional sau recreațional și dacă are antecedente heredo-colaterale de afectare a auzului. Examenul fizic trebuie să evalueze pavilionul urechii, conductul auditiv extern și membrana timpanică. La vârstnici, canalul auditiv extern este adeseori uscat și fragil; este de preferat să se elimine dopurile de ceară cu un dispozitiv de aspirație sau cu o sondă decât prin irigare. Se inspectează cavitatea nazală, nazo-faringiană, nervii cranieni și tractul respirator superior. O secreție seroasă unilaterală exclude un neoplasm.

Testele Weber și Rinne sunt utilizate pentru diferențierea hipoacuziei de transmisie de cea de percepție. *Testul Rinne*: se țin brațele unui diapazon în vibrație (512 Hz) lângă orificiul canalului auditiv extern, apoi se plasează coada diapazonului pe procesul mastoidian. În mod normal, tonul este perceput mai puternic prin conducere aeriană decât prin conducere osoasă; în cazul hipoacuziei de transmisie, tonul este perceput mai puternic prin conducere osoasă. *Testul Weber*: se plasează coada unui diapazon în vibrație pe vertex. În cazul unei hipoacuzii unilaterale de conducere, tonul este perceput în urechea afectată; în cazul unei hipoacuzii unilaterale de percepție, tonul este perceput în urechea neafectată.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

Evaluarea audiologică *Audiometria tonală pură* evaluează acuitatea auditivă pentru tonurile pure. Capacitatea de a recunoaște cuvintele necesită o sincronizare mai mare a răspunsurilor neuronale decât în cazul aprecierii prin tonuri

pure; *audiometria vocală* testează claritatea auzului. *Timpanometria* măsoară impedanța urechii medii la zgomot; este utilă în diagnosticul exsudatelor urechii medii. *Emisiile otoacustice (OAE)* se măsoară cu microfoane în conductul auditiv extern; prezența lor indică faptul că celulele ciliate externe de la nivelul organului lui Corti sunt intacte; se utilizează în evaluarea pragului auditiv și pentru diferențierea hipoacuziei senzoriale de cea neuronală. *Electrocohlearografia* măsoară potențialele auditive evocate, generate în cohlee și nervul auditiv; este utilă în diagnosticul bolii Ménière. *Potențialele cerebrale auditive evocate* (BAER) localizează sediul hipoacuziei neurosenzoriale.

Studiile de imagistică CT-ul de os temporal cu secțiuni fine de 0,3-0,6 mm poate determina calibrul canalului auditiv extern, integritatea lanțului osicular, prezența unor afecțiuni ale urechii medii sau ale mastoidei, malformații ale urechii interne sau eroziuni osoase (otită medie cronică sau colesteatom). RMN-ul este superior CT-ului în cazul evidențierii structurilor retrocohleare, inclusiv al unghiului cerebelopontin (schwannomul vestibular) și al trunchiului cerebral.

ETIOLOGIA HIPOACUZIEI (FIG. 63-4)

Hipoacuzia de transmisie

Cauzele pot fi: obstrucția canalului auditiv extern prin dopuri de ceară, detritusuri celulare și corpi străini; inflamarea peretelui interior al conductului; perforații ale membranei timpanice; întreruperea lanțului osicular, de exemplu, prin necroza procesului lung al nicovalei,prin traumatisme sau infecții; otoscleroză; exsudat, cicatrici sau neoplasme ale urechii medii. Surditatea însoțită de otoree este cel mai probabil cauzată de otita medie sau de colesteatom.

Colesteatomul, o masă de epiteliu scuamos în urechea medie sau pe mastoidă, este o leziune benignă, cu evoluție lentă, care distruge osul și țesuturile moi adiacente. O secreție cronică otică ce nu răspunde la terapie antibiotică sugerează un colesteatom; tratamentul este chirurgical.

O hipoacuzie de transmisie cu canal auditiv normal și membrană timpanică intactă sugerează o patologie osiculară. Fixarea oscioarelor prin otoscleroză este o cauză frecventă a hipoacuziei de transmisie de frecvență joasă; debutul acestei afecțiuni este la sfârșitul decadei a treia de viață. La femei, hipoacuzia poate fi remarcată în timpul sarcinii. O proteză auditivă sau stapedectomia pe cale chirurgicală poate oferi reabilitarea auzului.

Disfuncția trompei lui Eustachio este frecventă și poate predispune la otită medie acută (OMA) sau otită medie seroasă (OMS). Traumatismele, OMA sau otita medie cronică reprezintă cauzele principale ale perforației membranei timpanice. În timp ce perforațiile de dimensiuni mici se vindecă spontan, cele mari necesită timpanoplastie chirurgicală (eficiență > 90%). Pentru diagnosticul OMA, al OMS, al otitei medii cronice, al dopului de ceară, al perforației de membrană timpanică și al disfuncției trompei lui Eustachioeste de obicei suficientă otoscopia.

Hipoacuzia de percepție

Cauzele sunt: lezarea celulelor ciliate ale organului lui Corti, secundară zgomotelor puternice, infecțiile virale, medicamentele ototoxice (de exemplu, salicilați, chinină și analogi, antibiotice aminoglicozidice, diuretice ca furosemid și acid etacrinic, chimioterapice ca cisplatinul), fracturile osului temporal, meningită, otoscleroză cohleară, boala Ménière și îmbătrânirea. Malformațiile congenitale

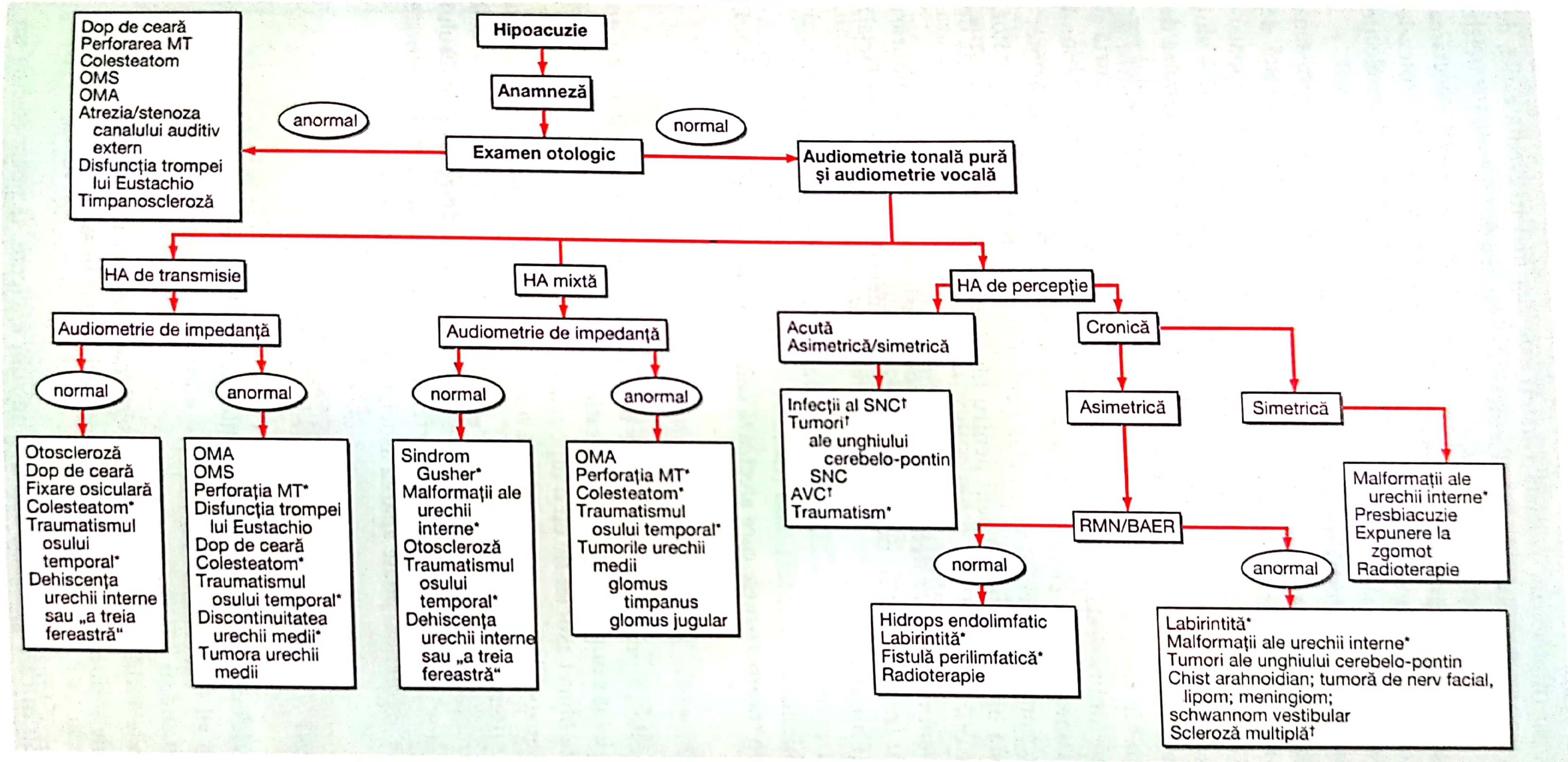


FIGURA 63-4 Algoritm pentru abordarea pacientului cu hipoacuzie. OMA, otită medie acută; HA, hipoacuzie; OMS, otită medie seroasă; MT, membrană timpanică; AVC, accident vascular cerebral; *, CT de os temporal; †, RMN.

ale urechii interne pot determina hipoacuzie la unii adulți. Predispoziția genetică singură sau asociată cu influențe ale mediului poate fi de asemenea responsabilă.

Presbiacuzia (hipoacuzia asociată vârstei) este cea mai frecventă cauză de hipoacuzie neuro-senzorială la adult. La început, hipoacuzia afectează simetric frecvențele cele mai înalte şi, apoi, treptat, şi frecvențele mai joase. Afectarea auzului este asociată cu pierderea capacității de înțelegere a vorbirii. Protezele auditive oferă o reabilitare limitată; în cazurile grave, tratamentul de elecție este implantul cohlear.

Boala Ménière se caracterizează prin episoade de vertij, hipoacuzie neuro-senzorială fluctuantă, tinitus şi senzație de plenitudine otică. Este cauzată de creşterea presiunii lichidului endolimfatic. De obicei, este prezentă hipoacuzia neuro-senzorială unilaterală pentru frecvențe joase. Efectuarea RMN-ului este necesară pentru a exclude patologia retrobulbară, de exemplu tumora de unghi cerebelo-pontin sau bolile demielinizante. Terapia pentru controlul vertijului, dieta hiposodată (2 g/zi), diureticele, glucocorticoizii în cură scurtă şi gentamicină administrată intratimpanic pot fi utile. În cazurile care nu răspund la acest tratament, se pot efectua decompresia sacului endolimfatic, labirintectomia şi secționarea nervului vestibular pentru ameliorarea vertijului rotator, dar nu există un tratament eficient pentru hipoacuzie, tinitus sau senzația de plenitudine otică.

Schwannomul vestibular determină hipoacuzie asimetrică, tinitus, tulburări de echilibru (rareori vertij); neuropatia craniană (nervul trigemen sau facial) poate însoți tumorile mari.

Hipoacuzia neuro-senzorială poate fi cauzată de orice boală neoplazică, vasculară, demielinizantă, infecțioasă (inclusiv cu infecția cu HIV) sau degenerativă, ca şi de traumatismele care afectează căile auditive centrale.

Tinitusul

Se defineşte ca percepția unui sunet inexistent. Poate fi asemănător cu un zumzăit, şuierat sau țiuit şi poate fi pulsatil (sincron cu bătăile cordului). Tinitusul este de obicei asociat fie cu o hipoacuzie de transmisie, fie cu o hipoacuzie neuro-senzorială, şi poate fi primul simptom al unei afecțiuni severe, cum este schwannomul vestibular. Tinitusul pulsatil necesită evaluarea sistemului vascular cerebral în scopul excluderii tumorilor vasculare de genul glomusului jugular, al anevrismelor, al fistulelor arterio-venoase şi al leziunilor stenotice arteriale; de asemenea, poate apărea asociat cu otita medie seroasă.

TRATAMENT Hipoacuzie

- Protezele auditive au fost îmbunătățite pentru obținerea unei fidelități mai mari şi au fost miniaturizate pentru a putea fi introduse în întregime în canalul auditiv extern.
- Protezele auditive digitale pot fi programate de pacient, iar microfoanele multiple şi direcționale de la nivelul urechii sunt utile în mediile zgomotoase.
- În cazul în care protezele auditive nu sunt eficiente, se poate efectua un implant cohlear.

- Tratamentul tinitusului este destul de problematic. Ameliorarea tinitusului poate fi obținută prin mascarea sa printr-un fond muzical. Protezele auditive sunt de asemenea utile în suprimarea tinitusului, la fel ca și dispozitivele care maschează tinitusul, prin faptul că emit la nivelul urechii afectate un sunet care este mai plăcut ca tinitusul. S-a dovedit că administrarea de antidepresive aduce unele beneficii.
- Persoanele cu deficite auditive beneficiază adeseori de eliminarea sau diminuarea zgomotelor inutile pentru a crește raportul semnal/zgomot. Aceste persoane se bazează pe citirea cuvintelor pe buzele interlocutorului; de aceea, fața interlocutorului trebuie să fie bine luminată.

PROFILAXIE

Hipoacuziile de transmisie pot fi prevenite prin administrarea promptă și corectă de antibiotice pentru otitele medii acute și prin reventilarea urechii medii cu tuburi de timpanostomie în cazul revărsatelor la nivelul urechii medii care durează de peste 12 săptămâni. Deficitul funcției vestibulare și surditatea, cauzate de antibioticele aminoglicozidice, pot fi în mare măsură prevenite prin monitorizarea atentă a concentrațiilor maxime și minime ale acestora în ser.

Zece milioane de americani prezintă hipoacuzie indusă de zgomot și douăzeci de milioane sunt expuși unor zgomote nocive la locurile de muncă. Hipoacuzia indusă de zgomote poate fi prevenită prin evitarea expunerii la zgomote puternice sau prin utilizarea regulată de dopuri auriculare sau manșoane umplute cu fluide pentru atenuarea sunetelor intense.

Pentru mai multe informații, vezi Horton J. C.: Disorders of the Eye, cap. 28, p. 224, și Lalwani A. K.: Disorders of Hearing, cap. 30, p. 248, în HPIM-18.

CAPITOLUL **64**

Sinuzita, faringita, otita și alte infecții ale tractului respirator superior

- Infecțiile tractului respirator superior (IRS) sunt principalele cauze ale absenteismului școlar și de la muncă.
- Diagnosticul diferențial între IRS de cauză virală și IRS de cauză primară bacteriană este dificil, deoarece semnele și simptomele sunt asemănătoare.
- IRS sunt adeseori tratate cu antibiotice, deși bacteriile sunt responsabile de doar 25% dintre cazuri. Prescrierea neadecvată de antibiotice pentru IRS este

una dintre cauzele principalele ale rezistenței la antibiotice a microorganismelor întâlnite frecvent în comunitate, cum este *Streptococcus pneumoniae*.

IRS NESPECIFIC

- **Definiție**: IRS nespecifică („răceală comună") nu prezintă caracteristici de localizare importante.
- **Etiologie**: există multe virusuri (de exemplu, rinovirusuri, coronavirusuri, parainfluenza, influenza, adenovirusuri) care pot produce IRS nespecific.
- **Manifestări clinice**: sindrom cataral acut, ușor, autolimitant, caracterizat tipic prin rinoree, congestie nazală, tuse și faringită.
  - Răgușeala, starea generală de rău, strănutul și febra sunt variabile.
  - Durata medie a simptomelor este de aproximativ o săptămână (variind între 2 și 10 zile).
- **Tratament**. Tratamentul este simptomatic (de exemplu, decongestionante, AINS, dextrometorfan, comprimate pentru supt).
  - Deoarece IRS bacteriene secundare complică doar 0,5-2% dintre răcelile comune, nu este indicată antibioticoterapia.
  - Secrețiile purulente nazale și faringiene sunt factori prognostici pentru infecțiile bacteriene.

INFECȚIILE SINUSURILOR

- Rinosinuzita este o afecțiune inflamatorie care implică cel mai frecvent sinusul maxilar; apoi, în ordinea frecvenței, sunt afectate sinusurile etmoidale, frontale și sfenoidale.
- Sinuzita determină anual milioane de controale medicale și ocupă locul al cincilea între diagnosticele pentru care se prescriu antibiotice.

SINUZITA ACUTĂ

- **Definiție**: sinuzita care durează < 4 săptămâni.
- **Etiologie**: cauze infecțioase și neinfecțioase care determină obstrucția orificiilor sinusale și retenția de mucus.
  - Cauzele infecțioase includ: virusuri (de exemplu, rinovirus, virusul parainfluenza, virusul influenza) și bacterii [de exemplu, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* netipabil și (la copii) *Moraxella catarrhalis*].
    - La pacienții cu sistemul imunitar compromis, pot fi implicați fungii (de exemplu, *Rhizopus*, *Mucor* și ocazional *Aspergillus*).
    - Infecțiile nosocomiale sunt adeseori polimicrobiene și includ *Staphylococcous aureus* și bacili Gram-negativi.
  - Cauzele neinfecțioase sunt: rinita alergică, barotrauma și expunerea la iritanți chimici.
- **Manifestări clinice**: manifestările comune sunt: rinoree, congestie, durere sau senzație de tensiune facială și cefalee.
  - Durere dentară și halitoza se pot asocia cu sinuzita bacteriană.
  - Localizarea durerii depinde de sinusul implicat și adeseori este exacerbată când pacientul se apleacă sau când se află în decubit dorsal.
  - Secundar sinuzitei frontale poate apărea „tumora pufoasă a lui Pott": tumefacție dureroasă, de consistență păstoasă, la nivelul frunții, determinată de un abces frontal subperiostal.

- Complicațiile grave includ: meningita, abcesul epidural și abcesul cerebral.
- **Diagnostic**: diagnosticul este dificil, deoarece sunt greu de deosebit clinic sinuzitele virale de cele bacteriene, deși cele de cauză virală sunt mult mai numeroase.
  - Doar 45-50% dintre pacienții cu simptome care persistă peste 10 zile, cu rinoree purulentă, obstrucție nazală și durere facială au sinuzită bacteriană.
  - Dacă se ia în considerare o sinuzită fungică, trebuie efectuată biopsie din zonele implicate.
  - Cu excepția infecțiilor nosocomiale, CT sau radiografia sinusală nu sunt recomandate. Sinuzitele nosocomiale trebuie confirmate prin CT sinusal, iar aspiratul sinusal este trimis pentru efectuarea de culturi și testarea sensibilității (ideal înainte de inițierea antibioterapiei).

TRATAMENT Sinuzita acută

- Cele mai multe cazuri răspund la tratament antibiotic.
- Dacă simptomele sunt ușoare până la moderate, tratamentul trebuie dirijat pentru ameliorarea acestora și pentru facilitarea drenajului sinusal (de exemplu, decongestionante orale sau topice, lavaj cu ser fiziologic).
- Antibioticele se administrează la pacienții la care simptomatologic nu s-a ameliorat după 10 zile de tratament sau la cei cu sinuzită gravă la momentul prezentării la medic.
  - Vezi Tabelul 64-1 pentru tratamentul antibiotic la adult.
  - Aproximativ 10% dintre pacienți nu răspund la terapia antimicrobiană inițială; în aceste cazuri se ia în considerare consultul unui medic otolaringolog pentru efectuarea aspirației sinusale și/sau a lavajului.
- Tratamentul chirurgical este de luat în considerare în cazul sinuzitelor grave, al complicațiilor intracraniene sau al sinuzitei invazive.

SINUZITA CRONICĂ

- **Definiție**: sinuzită care persistă > 12 săptămâni.
- **Etiologie**: se asociază frecvent cu infecții bacteriene sau infestații fungice.
- **Sinuzita bacteriană cronică**: este produsă de disfuncția stratului mucociliar mai degrabă ca rezultat al infecțiilor repetate din antecedente decât ca rezultat al persistenței infecției bacteriene.
  - Pacienții acuză senzație constantă de tensiune în sinusuri și congestie nazală, cu exacerbări acute.
  - CT sinusală determină gradul de extindere a bolii, detectează și evaluează răspunsul la tratament.
  - Trebuie obținute endoscopic probe de țesut pentru examenul histologic și efectuarea de culturi.
  - Este necesară efectuarea mai multor cure de antibiotic, adeseori 3-4 săptămâni. Măsurile adjuvante includ: administrarea intranazală de glucocorticoizi, irigația sinusală și evaluarea chirurgicală.
- **Sinuzita fungică cronică** este o boală noninvazivă apărută la gazdele

TABELUL 64-1 DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR DE TRACT RESPIRATOR SUPERIOR LA ADULȚI[a]

Sindrom, criterii de diagnostic	Recomandări pentru tratament
Sinuzita acută[b]	*Terapie inițială*
Simptome moderate (de exemplu, rinoree purulentă/congestie sau tuse) > 10 zile	Amoxicilină, 500 mg p.o. x 3/zi sau 875 mg p.o. x 2/zi
Simptome severe indiferent de durată, inclusiv edem facial focal/unilateral sau durere dentară	*Alergie la penicilină*
	TMP-SMX, 1 tabletă DS p.o x 2/zi, 10-14 zile
	Expunere la antibiotice < 30 de zile sau prevalență S. pneumoniae *rezistent la penicilină > 30%*
	Amoxicilină/clavulanat (cu eliberare prelungită) 2 000 mg p.o. x 2/zi *sau*
	fluorochinolone antipneumococice (de exemplu, levofloxacină, 500 mg p.o./zi
	Eșec recent al tratamentului
	Amoxicilină/clavulanat (cu eliberare prelungită) 2 000 mg p.o. x 2/zi *sau*
	Amoxicilină 1 500 mg x 2/zi *plus* clindamicină, 300 mg p.o. x 4/zi, *sau* Fluorochinolone antipneumococice (de exemplu, levofloxacină, 500 mg p.o./zi
Otită medie acută[c]	*Terapie inițială*
Formă ușoară până la moderată	Ținerea pacientului sub observație (antibioticoterapia este amânată 48-72 de ore, tratamentul fiind doar simptomatic)
Formă ușoară până la moderată după perioada de observație	Amoxicilină, 2 g p.o./zi divizate în două sau trei doze; *sau*
	Cefdinir, 600 mg p.o./zi divizate în una sau două doze *sau*
	Cefuroxim, 500 mg p.o. x 2/zi *sau*
	Azitromicină, 500 mg p.o., în prima zi; apoi 250 mg/zi p.o. pentru 4 zile
	Expunere la antibiotice < 30 de zile[d] sau eșec recent al tratamentului
	Amoxicilină, 875 mg p.o. x 2/zi, *plus* clavulanat 125 mg p.o. x 2/zi *sau*
	Ceftriaxonă, 1 g/zi i.v./i.m. pentru 3 zile, *sau*
	Clindamicină, 300 mg p.o. x 3/zi
Formă gravă	*Terapie inițială*
Otită medie seroasă și debut acut al semnelor și al	Amoxicilină, 875 mg p.o. x 2/zi, *plus* clavulanat 125 mg p.o. x 2/zi *sau*
	Ceftriaxonă, 1 g/zi i.v./i.m. 3 zile

TABELUL 64-1 DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR DE TRACT RESPIRATOR SUPERIOR LA ADULȚI[a] (CONTINUARE)

simptomelor de inflamație a urechii medii, inclusiv temperatură ≥ 39°C (102° F) sau otalgie moderată până la severă	*Expunere la antibiotice < 30 de zile sau eșec recent al tratamentului* Ceftriaxonă, 1 g/zi i.v./i.m. 3 zile; *sau* Clindamicină, 300 mg p.o. x 3/zi *sau* Se ia în considerare timpanocenteza cu efectuarea de culturi
Faringită acută[b]	*Terapie inițială*
Suspiciune clinică de faringită streptococică (de exemplu, febră, tumefacția amigdalelor, exsudat, ganglioni limfatici cervicali anteriori măriți/sensibili, absența tusei și a corizei)[e] *cu*:	Penicilină V, 500 mg p.o. x 3/zi; *sau* Amoxicilină, 500 mg p.o. x 2/zi; *sau* Eritromicină, 250 mg p.o. x 4/zi *sau* Benzatin penicilină G, doză unică de 1,2 milioane unități i.m.
Istoric de reumatism articular acut *sau*	
Expunere documentată casnică *sau*	
Testul pentru screeningul rapid al streptococilor pozitiv	

[a] Pentru informații mai detaliate despre diagnosticul și tratamentul la copii, vezi Tabelele 31-1, 31-2 și 31-3 în HPIM-18.

[b] Dacă nu este precizat, durata tratamentului este în general de 10 zile, cu supraveghere adecvată a pacientului.

[c] Durata tratamentului este de 5-7 zile (10 zile în cazul bolii severe).

[d] Eșecul ameliorării și/sau agravarea simptomelor după 48-72 de ore de supraveghere sau tratament.

[e] Unii specialiști susțin tratarea adulților care prezintă aceste semne și simptome fără efectuarea testului rapid al antigenului streptococic.

Abrevieri: DS, doză forte (***double-strenght***); TMP-SMX, trimetroprim-sulfametoxazol

Sursă: Rosenfeld R.M. și colab: Otolaryngol Head Neck Surg 137(3 Suppl):S1, 2007; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement: Pediatrics 108:798, 2001; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Pediatrics 113:1451, 2004; R.J. Cooper et al: Ann Intern Med 134:509, 2001; și B. Schwartz și colab: Pediatrics 101:171, 1998.

imunocompetente, determinată de specii *Aspergillus* și fungi dematiaceous. Recidivele sunt frecvente.

- Forma ușoară, nedureroasă, se tratează de obicei pe cale endoscopică chirurgicală, fără tratament antifungic.
- Forma unilaterală cu micetom în sinus se tratează prin intervenție chirurgicală și – dacă a apărut eroziunea osoasă – cu agenți antifungici.

- Sinuzita fungică alergică apare la pacienții cu polipi nazali sau astm bronșic și este o pansinuzită, cu prezența unui mucus extrem de gros, care conține eozinofile, de consistența untului de arahide.

INFECȚIILE AURICULARE ȘI MASTOIDIENE

INFECȚIILE URECHII EXTERNE

În absența adenopatiei regionale sau locale, se iau în considerație cauzele neinfecțioase ale inflamației, dintre care traumatismele, înțepăturile de insecte și expunerea la agenți din mediu sunt mai frecvent implicate decât bolile autoimune (de exemplu, lupus eritematos diseminat) sau vasculitele [de exemplu, granulomatoza cu poliangeită (Wegener)].

- *Celulita auriculară*: se caracterizează prin urechea externă dureroasă, eritematoasă, tumefiată și caldă, în special lobul auricular, în urma unui traumatism minor. Tratamentul constă în aplicarea de comprese calde și administrarea de antibiotice active împotriva *S. aureus* și a streptococilor (de exemplu, dicloxacilină).
- *Pericondrita*: este infecția pericondrului cartilajului auricular, în urma unui traumatism minor (de exemplu, piercing). Infecția seamănă foarte mult cu celulita auriculară, deși lobul auricular este mai puțin implicat în pericondrită.
  - Tratamentul necesită antibiotice sistemice active împotriva agenților etiologici cel mai frecvent implicați, *Pseudomonas aeruginosa* și *S. aureus*, și constă în peniciline antipseudomonas sau rezistente la penicilinază (de exemplu, nafcilină) plus o chinolonă antipseudomonas (de exemplu, ciprofloxacina). Incizia și drenajul pot fi utile; rezoluția infecției este lentă, în câteva săptămâni.
  - Dacă pericondrita nu răspunde la tratament, trebuie să se ia în considerare o etiologie inflamatorie neinfecțioasă (de exemplu, policondrita recidivantă).
- *Otita externă*: este de fapt un grup de boli care implică în primul rând meatul auditiv și este rezultatul unei combinații de căldură și umezeală, cu descuamarea și macerarea epiteliului canalului auditiv extern. Toate formele sunt predominant bacteriene, cei mai frecvenți agenți patologici fiind: *P. aeruginosa* și *S. aureus*.
  - *Otita externă acută localizată*: este o furunculoză localizată în treimea externă a canalului, cauzată de obicei de *S. aureus*. Tratamentul constă în administrarea orală de peniciline antistafilococice (de exemplu, dicloxacilină) și drenaj chirurgical în cazul formării unui abces.
  - *Otita externă acută difuză* (urechea înotătorului): conductul auditiv iritat și tumefiat, infecția fiind cauzată de obicei de *P. aeruginosa*; se caracterizează prin durere severă, eritem și tumefiere la nivelul canalului auditiv extern și secreție otică de culoare albă. Tratamentul constă în curățarea urechii pentru a înlătura detritusurile și utilizarea unor antibiotice topice (de exemplu, preparate cu neomicină-polimixină) cu sau fără glucocorticoizi, pentru reducerea inflamației.
  - *Otita externă cronică*: dermatită eritematoasă, pruriginoasă, nedureroasă, care de obicei este cauzată de drenarea unei infecții cronice de la nivelul urechii medii, de traumatisme minore repetate ale conductului sau de infecții cronice rare (de exemplu, lepra sau tuberculoza). Tratamentul constă în identificarea și eliminarea cauzei, dar rezoluția este adeseori dificilă.

– *Otita externă malignă sau necrozantă*: este o infecție lentă progresivă, caracterizată prin otoree purulentă, ureche externă și conduct edemațiate și otalgie severă disproporționată față de caracteristicile clinice, cu țesut de granulație în peretele posterior al canalului auditiv extern, la nivelul joncțiunii cartilaj-os.
  - Această infecție amenințătoare de viață, care survine în principal la pacienții vârstnici cu diabet zaharat sau la cei cu sistemul imunitar compromis, poate invada baza craniului, meningele, nervii cranieni și creierul.
  - Agentul etiologic cel mai frecvent implicat este *P. aeruginosa*, dar au fost raportate cazuri produse de alți bacili Gram-negativi, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* și *Aspergillus*.
  - Biopsia din țesutul de granulație (sau din țesuturile mai profunde) este necesară pentru efectuarea de culturi.
  - Tratamentul constă în antibiotice sistemice timp de 6-8 săptămâni: agenți antipseudomonas (de exemplu, piperacilină, ceftazidim) asociați cu un aminoglicozid sau o fluorochinolonă; se pot folosi picături auriculare cu antibiotic activ împotriva *Pseudomonas*, combinat cu un glucocorticoid.
  - Recidiva apare în aproximativ 20% dintre cazuri. Controlul periodic al glicemiei la pacienții diabetici este util în tratamentul și profilaxia recidivelor.

INFECȚIILE URECHII MEDII

Disfuncția trompei lui Eustachio, adeseori asociată cu IRS, determină inflamația cu un transsudat steril. Frecvent se produce suprainfecția bacteriană sau virală.

- ***Otita medie acută***: în general, este precedată de o infecție virală a căilor aeriene superioare, care poate cauza direct o otită medie virală sau predispune la otită medie bacteriană.
  – **Etiologie:** *S. pneumoniae* este izolat în aproximativ 35% dintre cazuri; *H. influenzae* netipabil și *M. catarrhalis* produc, de asemenea, otita medie bacteriană. Îngrijorătoare este creșterea numărului de cazuri de otită medie cauzată de *S. aureus* meticilino-rezistenți (MRSA). Virusurile (de exemplu, RSV, virusul influenza, rinovirusurile, enterovirusul) sunt întâlnite fie singure, fie în asociere cu bacterii, în aproximativ 40% dintre cazuri.
  – **Manifestările clinice**: membrana timpanică este imobilă și apare roșie, opacă, bombată sau retractată și poate prezenta perforații spontane.
    - Alte manifestări sunt: otalgia, otoreea, hipoacuzia, febra și starea de iritabilitate.
    - În otita medie acută izolată, eritemul membranei timpanice este nespecific, așa cum apare și în asociere cu inflamația mucoasei căilor aeriene superioare.
  – **Tratament**: majoritatea formelor ușoare până la moderate se rezolvă într-o săptămână fără un tratament specific. De obicei, ameliorarea simptomelor se face cu analgezice și AINS.
    - Indicațiile pentru tratamentul antibiotic sunt enumerate în Tabelul 64-1.
    - Profilaxia cu antibiotice și intervenția chirurgicală oferă beneficii minime în otita medie acută recidivantă.
- ***Otita medie seroasă:*** cunoscută și ca otită medie cu revărsat lichidian, această afecțiune poate persista mai multe săptămâni (de exemplu, revărsat acut)

sau luni (de exemplu, după un episod de otită medie acută), fără semne de infecție și asociată cu hipoacuzie semnificativă la nivelul urechii afectate.
- Majoritatea cazurilor se rezolvă spontan în maximum 3 luni fără tratament antibiotic.
- Tratamentul antibiotic sau miringotomia cu tuburi de timpanostomie sunt rezervate pentru pacienții cu revărsat lichidian bilateral care persistă de cel puțin 3 luni și care se asociază cu hipoacuzie bilaterală.

- ***Otita medie cronică***: se caracterizează prin secreții purulente persistente sau recurente, cu perforația membranei timpanice, de obicei asociate cu hipoacuzie de percepție.
  - Boala inactivă, caracterizată prin perforația centrală a membranei timpanice, se tratează prin cure de picături otice cu antibiotic în timpul perioadei de drenaj.
  - Boala activă implică formarea unui colesteatom, care duce în final la eroziune osoasă, meningită și abces cerebral; este necesar tratamentul chirurgical.
- ***Mastoidita:*** se caracterizează prin acumularea unui exsudat purulent în celulele pneumatice mastoidiene care erodează septurile osoase cu crearea de cavități asemănătoare abceselor.
  - Pacienții prezintă durere, eritem și tumefacție a procesului mastoidian, care determină împingerea pavilionului urechii în exterior și în față, alături de semnele și simptomele de otită medie.
  - Complicațiile sunt rare și includ: abces subperiostal, abcese profunde la nivelul gâtului și tromboză septică a sinusului lateral.
  - Tratamentul inițial empiric cu antibiotice cu spectru larg, administrate intravenos, care se adresează *S. pneumoniae, H. influenzae* și *M. catarrhalis* poate fi ulterior restrâns odată ce rezultatele culturilor din fluidul auricular sunt disponibile; în cazurile complicate sau la pacienții la care tratamentul medicamentos a eșuat, se practică mastoidectomia.

INFECȚIILE CAVITĂȚII BUCALE ȘI ALE FARINGELUI

- Faringita este unul dintre cele mai frecvente motive pentru prezentare la medicul de familie atât pentru adulți, cât și pentru copii.

FARINGITA ACUTĂ

- **Etiologie**: majoritatea cazurilor de faringită sunt determinate de virusuri, deși la aproximativ 30% nu se poate identifica etiologia.
  - Virusurile: rinovirusurile și coronavirusurile cauzează aproximativ 20% și, respectiv, 5% dintre cazuri; virusul influenza, parainfluenza, HSV, coxsackie EBV și HIV sunt alte cauze virale importante.
  - Bacteriile: *Streptococcus* grup A (GAS) cauzează 5-15% dintre cazurile de faringită la adult. *Fusobacterium necrophorum* determină la adolescenți faringită într-un număr aproape egal cu cel determinat de GAS. Alte cauze bacteriene includ streptococii grup C și G, *Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphteriae* și bacterii anaerobe.
- **Manifestări clinice**: uneori semnele și simptomele specifice sugerează etiologia.
  - Virusurile respiratorii: simptomele sunt de obicei ușoare și se asociază cu coriză, fără febră, limfadenopatie cervicală dureroasă sau exsudat faringian.
  - Virusul influenza și adenovirusul: infecția cu aceste virusuri se caracterizează prin febră și faringită exsudativă.

- HSV: se caracterizează prin inflamaţie faringiană şi exsudate, vezicule şi ulceraţii la nivelul palatului.
- Coxsakivirusurile (herpangina): se caracterizează prin mici vezicule pe palatul moale şi uvulă, care formează ulceraţii albe.
- EBV şi CMV: se prezintă ca o faringită exsudativă în asociere cu alte semne de mononucleoză infecţioasă.
- HIV: se asociază cu febră, faringită acută, mialgii, stare generală alterată şi uneori o erupţie maculo-papulară.
- *Streptococcus*: boala variază de la o formă uşoară până la durere faringiană profundă, febră, frisoane, dureri abdominale şi prezenţa unei membrane faringiene hiperemice cu hipertrofie şi exsudate amigdaliene; coriza este absentă.
- *Alte bacterii*: adeseori, o faringită exsudativă fără alte manifestări specifice.

- **Diagnostic**: obiectivul principal al testărilor diagnostice este de identificare a cazurilor de faringită GAS.
  - Testele antigenice pentru GAS au o bună specificitate (> 90%), dar sensibilitate variabilă (65-90%); efectuarea de culturi nu se recomandă de rutină la adulți dacă testul antigenic rapid a fost negativ.
  - Alte cauze bacteriene pot fi ratate la testarea de rutină, dacă nu se fac culturi specifice.
  - Dacă se suspicionează infecția cu HIV, trebuie efectuat testul pentru HIV ARN.
- **Tratament**: tratamentul antibiotic pentru infecția cu GAS este detaliat în Tabelul 64-1 și se recomandă pentru prevenirea apariției reumatismului articular acut.
  - În faringitele virale, tratamentul este simptomatic.
  - Terapia antivirală specifică poate fi utilă în cazuri selectate de infecții cu virusul influenza sau HIV.

INFECȚII ALE CAVITĂȚII BUCALE

Infecțiile oro-labiale cu herpesvirus și candidoza orofaringiană sunt discutate în Cap. 108 și, respectiv, 115.

INFECȚIILE LARINGELUI ȘI ALE EPIGLOTEI

- *Laringita*: laringita acută este o afecțiune frecventă, cauzată de aproape toate virusurile respiratorii majore și de unele bacterii (de exemplu, GAS, *C. diphtheriae* și *M. catarrhalis*. Laringita cronică este mai rară în țările dezvoltate față de cele în curs de dezvoltare și este cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*, fungi endemici (de exemplu, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*) și *Cryptococcus*.
  - Pacientul prezintă răgușeală, afonie și coriză.
  - Tratamentul pentru laringita acută constă îm umidificare, repaus vocal și – dacă culturile sunt pozitive pentru GAS – administrarea de antibiotice. Tratamentul laringitei cronice depinde de agentul patogen implicat, a cărui identificare necesită de obicei biopsie și culturi.
- *Epiglotita*: este o celulită acută, rapid progresivă a epiglotei și a structurilor adiacente, care poate determina obstrucția completă – și uneori fatală – a căilor aeriene.
  - Agenții patogenici implicați în producerea epiglotitei sunt: GAS, *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* și *S. aureus*; odată cu apariția

vaccinurilor antiHaemophilus influenzae tip B, epiglotita la copii este mult mai rară.

- Simptomele includ: febră, faringită gravă și stare de toxicitate sistemică, hipersalivație. Examinarea fizică evidențiază tulburări de respirație, stridor inspirator și retracții ale peretelui toracic.
- Vizualizarea directă a faringelui cu un apăsător de limbă nu este indicată, deoarece poate produce laringospasm și obstrucția completă a căilor aeriene. Laringoscopia directă cu laringoscopul cu fibră optică, într-un mediu controlat (de exemplu, în sala de operații) poate fi efectuată pentru confirmarea diagnosticului, luarea de probe pentru culturi și plasarea unei sonde endotraheale.
- Scopul tratamentului este protejarea căilor respiratorii. După ce se efectuează hemoculturi și culturi din epiglotă, se administrează i.v. antibiotice active împotriva *H. influenzae* (de exemplu, ampicilină/sulbactam sau cefalosporine de generația a doua sau a treia) timp de 7-10 zile.

INFECȚIILE PROFUNDE ALE GÂTULUI

Aceste infecții, care includ angina Ludwig, sindromul Lemierre și abcesul retrofaringian, sunt discutate în Cap. 101.

Pentru mai multe informații, vezi Rubin M. A. și colab.: Pharyngitis, Sinusitis, Otitis and Other Upper Respiratory Tract Infections, cap. 31, p. 255, în HPIM-18.

CAPITOLUL 65

Examinarea generală a tegumentului

În cazul examenului dermatologic este recomandabil ca pacientul să fie examinat înainte de a obține anamneza, pentru ca întreaga suprafață cutanată să fie evaluată. Diagnosticul diferențial poate fi de obicei formulat pe baza descrierii exacte a leziunilor tegumentare și poate fi redus cu ajutorul datelor relevante obținute din anamneză. Apoi se efectuează tehnici de diagnosticare și de laborator, când este necesar, pentru a clarifica diagnosticul.

EXAMINAREA FIZICĂ

Examinarea tegumentului trebuie să aibă loc într-o cameră bine iluminată, cu pacientul dezbrăcat complet. Ca echipament auxiliar se folosesc o lupă și o lanternă pentru a obține o iluminare mai bună a leziunilor. Examinarea ideală include evaluarea tegumentului, a părului, a unghiilor și a mucoaselor; începe cu evaluarea întregii suprafețe cutanate de la o distanță de 1,5-2 m și apoi se focalizează pe leziunile individuale.

DISTRIBUȚIA LEZIUNILOR

Așa cum este ilustrat în Fig. 65-1, distribuția leziunilor poate furniza indicii valoroase pentru diagnostic: generalizate (boli sistemice); pe zonele expuse la soare (LES, erupție fotoalergică, fototoxică, polimorfă la lumină, porfirie cutanată tardivă); dermatomală (herpes zoster); pe suprafețele de extensie (genunchii și coatele în psoriazis); pe suprafețele de flexie (fosele antecubitale și poplitee în dermatita atopică).

FORMA ȘI ARANJAMENTUL LEZIUNILOR

Leziunile cutanate pot fi unice sau multiple: *liniare* (dermatita de contact din intoxicația cu iederă); *anulare – „inelare“* (eritem cronic migrator, eritem inelar centrifug, tinea corporis); *leziuni „în țintă“* - două sau trei plăci eritematoase de nuanțe diferite (eritem multiform); *numulare* – „în formă de monedă“ (eczema numulară); *morbiliforme* – „asemănătoare pojarului“ cu papule de dimensiuni mici, confluente, rezultând forme diferite (rujeolă, erupție medicamentoasă); *herpetiforme* – vezicule grupate, papule sau eroziuni (herpes simplex).

LEZIUNI PRIMARE

Sunt modificările cutanate cauzate direct de un proces patologic (Tabel 65-1).

LEZIUNI SECUNDARE

Modificări care apar în zona primară, adeseori cauzată de un eveniment suprapus, de exemplu, eroziuni, infecție secundară, hemoragie (Tabel 65-2).

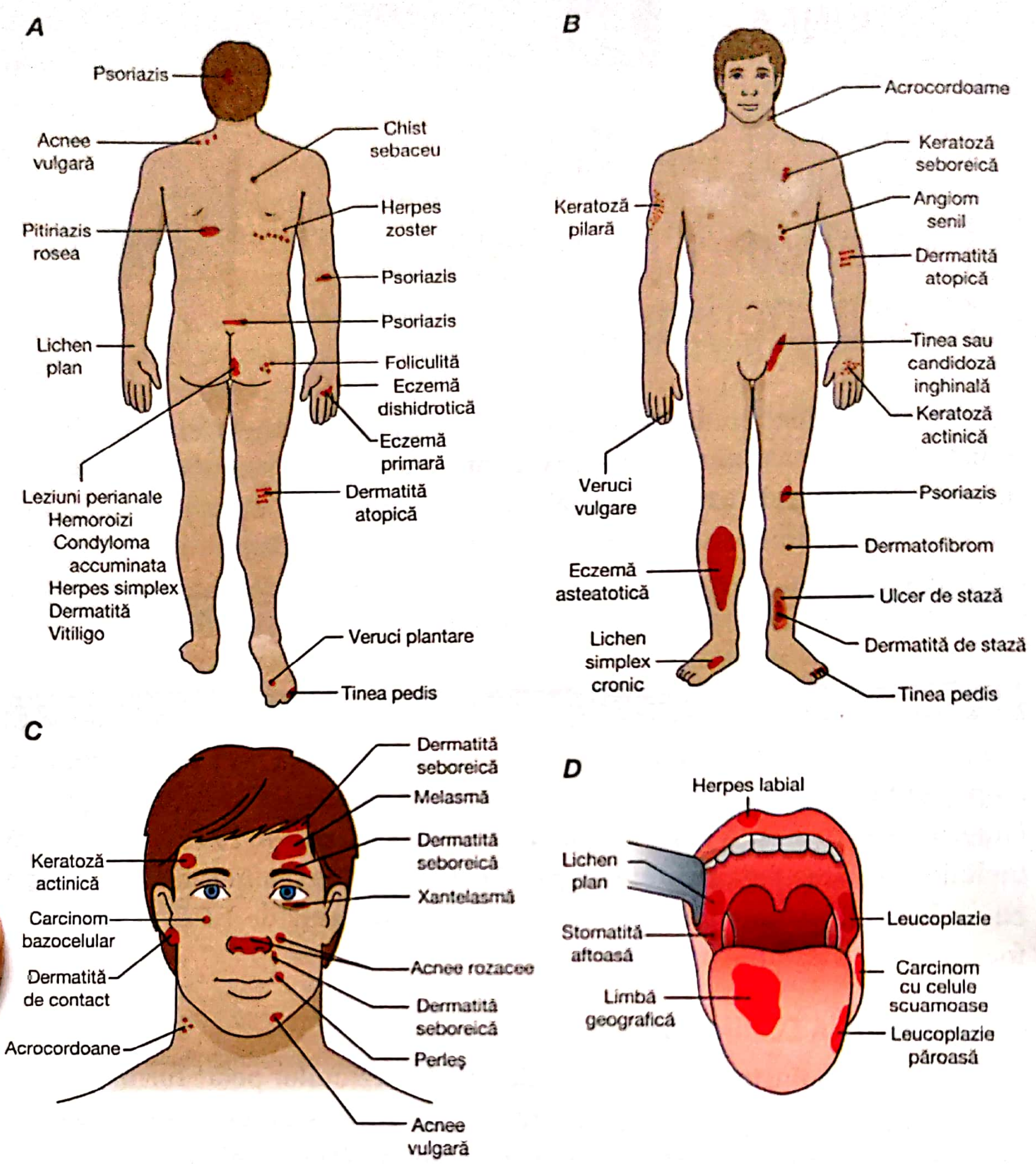


FIGURA 65-1 Distribuția unor leziuni și afecțiuni dermatologice frecvente.

ALȚI TERMENI DESCRIPTIVI

Culoare (de exemplu, violacee, eritematoasă); caracteristici fizice (de exemplu, cald, sensibil); delimitare, conturul suprafeței [plat, pedunculat, verucos, ombilicat (conține o depresie centrală)].

ANAMNEZĂ

Trebuie obținută o anamneză completă, acordând o atenție specială următoarelor puncte:

1. Evoluția leziunilor – localizarea debutului, modul de răspândire sau progresie a erupției, durata, perioadele de ameliorare sau remisie a erupțiilor cronice.
2. Simptomele asociate erupției – prurit, arsură, durere, parestezii, ce a ameliorat simptomele, perioada din zi când simptomele sunt cele mai severe.
3. Medicație primită recent sau în prezent – atât prescrise, cât și eliberate fără rețetă.
4. Simptome sistemice asociate (de exemplu, stare de rău, febră, artralgii).
5. Boli asociate sau în antecedente.

TABELUL 65-1 DESCRIEREA LEZIUNILOR CUTANATE PRIMARE
Macula: o leziune plană, colorată, cu diametrul < 2 cm, care nu este înălțată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare. „Pistruii" sau efelidele sunt un prototip de maculă pigmentară.
Pata: o leziune de dimensiuni mai mari (> 2 cm), plană, de culoare diferită de cea a pielii înconjurătoare. Aceasta diferă de maculă doar prin dimensiuni.
Papula: o leziune mică, solidă, cu un diametru < 0,5 cm, ridicată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare și, în consecință, palpabilă (de exemplu, un comedon închis sau un punct alb în acnee).
Nodulul: o leziune fermă mai mare (0,5-5,0 cm), ridicată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare. Diferă de papulă doar prin dimensiuni (de exemplu, nevul nevomelanocitic dermal).
Tumora: o proliferare solidă, cu margini mai înalte și diametrul > 5 cm.
Placa: o leziune întinsă (> 1 cm), plată, înălțată; marginile pot fi nete (de exemplu, în psoriazis) sau se pot pierde progresiv în tegumentul înconjurător (de exemplu, în dermatita eczematoasă).
Vezicula: o leziune de dimensiuni mici, conținând lichid, cu diametrul < 0,5 cm, ridicată față de pielea înconjurătoare. Lichidul este deseori vizibil, iar leziunile sunt translucide [de exemplu, vezicule din dermatita alergică de contact cauzată de *Toxicodendron* (iedera otrăvitoare)].
Pustula: o veziculă plină cu leucocite. ***Notă:*** prezența pustulelor nu semnifică în mod necesar existența unei infecții.
Bula: o leziune proeminentă, cu conținut lichidian, deseori translucidă, având un diametru > 0,5 cm.
Papula urticariană: o papulă sau o placă reliefată, eritematoasă și tumefiată, reprezentând de obicei vasodilatație și vasopermeabilitate de scurtă durată.
Telangiectazia: vase sangvine superficiale dilatate.

6. Antecedente de alergii.
7. Prezența fotosensibilității.
8. Evaluarea sistemelor de organe.
9. Antecedente heredo-colaterale.
10. Istoric social, sexual sau de călătorie.

TEHNICI DE DIAGNOSTIC

BIOPSIA CUTANATĂ

Este un procedeu chirurgical simplu; totuși, alegerea regiunii anatomice de prelevare este foarte importantă.

PREPARAREA CU HIDROXID DE POTASIU

Se utilizează pentru detectarea unei leziuni de etiologie micotică. Marginea unei astfel de leziuni este raclată cu o lamă de bisturiu și scuama obținută este culeasă pe o lamă de microscop și tratată cu o picătură de hidroxid de potasiu 10-20%. Din leziunile unghiale se obține un eșantion prin răzuirea detritusurilor subunghiale sau prin tăierea unghiei. Lama poate fi ușor încălzită și examinată la microscop. Această tehnică poate fi utilizată pentru a identifica hifele în infestațiile dermatofitice, pseudohifele și leziunile înmugurite în infestațiile cu *Candida*, hifele fragmentate și sporii în tinea versicolor.

TABELUL 65-2 DESCRIEREA LEZIUNILOR CUTANATE SECUNDARE

Lichenificare: o îngroşare distinctivă a pielii, caracterizată de un desen accentuat al pliurilor cutanate.

Scuama: acumulare excesivă de strat cornos.

Crusta: exsudat uscat din lichide ale organismului, care poate fi galben (exsudat seros) sau roşu (exsudat hemoragic).

Eroziune: deficit epidermal fără a se asocia un deficit dermic.

Ulcerație: o pierdere de substanță mai profundă, interesând și dermul.

Excoriația: eroziune liniară, angulară, care poate fi acoperită de o crustă, provocată de scărpinat.

Atrofia: o pierdere dobândită de substanță. În cazul pielii, aceasta poate apărea ca o depresiune cu epiderm intact (adică pierdere de țesut dermal sau subcutanat) sau ca regiuni lezionale strălucitoare, fragile, delicate (adică atrofie epidermică).

Cicatrice: o modificare cutanată secundară traumei sau inflamației. Regiunile pot fi eritematoase, hipopigmentate sau hipertrofice, în funcție de vechimea sau caracterul lor. Localizările în regiunile păroase sunt caracterizate de distrugere de foliculi păroși.

CITODIAGNOSTICUL TZANCK

Este o tehnică pentru diagnosticul infecţiilor herpetice (virus herpes simplex sau varicelo-zosterian). Leziunea optimă pentru diagnostic este o veziculă proaspătă: se îndepărtează cu blândeţe plafonul leziunii cu o lamă de bisturiu numărul 15 şi planşeul leziunii este raclat (bisturiul se ţine perpendicular pe suprafaţa pielii pentru a preveni laceraţia). Materialul este pus apoi pe o lamă de sticlă şi colorat prin metoda Giemsa sau Wright. Celulele gigantice multinucleate sugerează prezenţa lupusului. Pentru a identifica virusul sunt necesare culturi sau testarea prin imunofluorescenţă.

DIASCOPIA

Este utilizată pentru a evalua dacă o leziune cutanată se decolorează la presiune. Se efectuează apăsând cu o lamă de microscop sau o lupă pe o anumită leziune şi observând gradul de decolorare care apare. De exemplu, un hemangiom se va decolora la presiune, în timp ce o leziune purpurică nu.

LUMINA WOOD

Este utilizată pentru detectarea infecţiilor bacteriene sau a infestaţiilor fungice, sau pentru accentuarea caracteristicilor anumitor leziuni cutanate.

TESTELE EPICUTANATE (PATCH TESTS)

Testarea epicutanată se foloseşte pentru a atesta sensibilitatea la un antigen specific.

Pentru mai multe informații, vezi Lawley T. J., Yancey K. B.: Approach to the Patient With a Skin Disorder, cap. 51, p. 389, în HPIM-18.

CAPITOLUL 66
Afecțiuni cutanate frecvente

AFECȚIUNI PAPULOSCUAMOASE

Acest tip de afecțiuni se caracterizează prin prezența de papule și scuame.

PSORIAZIS

Psoriazisul este o afecțiune cronică, recurentă, caracterizată prin plăci eritematoase, bine delimitate, acoperite de scuame alb-argintii, distribuite pe suprafețele de extensie (genunchi, coate și fese); de asemenea, pot fi implicate palmele și scalpul. Se poate asocia cu artrita psoriazică (Cap. 172) și modificări unghiale (onicoliză, depresiuni punctiforme sau îngroșări cu hiperkeratoză subunghială).

TRATAMENT Psoriazis

Tratamentul constă în menținerea hidratării adecvate a pielii; glucocorticoizi topici; un analog topic de vitamina D (calcipotriol) și un retinoid (tazaroten); lumina ultravioletă (PUVA când lumina UV se utilizează în combinație cu psoraleni). În cazurile severe se poate utiliza metrotrexat sau ciclosporină; se poate folosi și acetretin, dar este teratogenic. Pentru psoriazisul în plăci cronic, formă moderată până la severă, se poate lua în considerare administrarea de alefacept (proteină dimerică de fuziune: LFA-3/Fc human IgG1) sau ustekinumab (anticorp monoclonal uman care blochează IL-12 și IL-23). Etanercept (proteina dimerică de fuziune; receptor TNF/IgG1 umană Fc), infliximab și adalimumab (anticorpi monoclonali împotriva TNF) sunt medicamente aprobate pentru psoriazis și artrita psoriazică.

PITIRIAZIS ROZAT

Este o erupție cutanată autolimitantă, care durează 3-8 săptămâni. Prima ei manifestare este apariția unei leziuni anulare de 2-6 cm, de culoare roz (pata heraldică), periferic, aderând o scuamă; aceasta este urmată într-un interval de câteva zile până la câteva săptămâni de o erupție generalizată, umplând trunchiul și extremitățile proximale. Leziunile individuale sunt similare, dar mai mici decât pata heraldică, cu axul lung paralel cu liniile de pliere ale bolii. Aspectul este asemănător cu erupția din sifilisul secundar.

TRATAMENT Pitiriazisul rozat

Afecțiunea este în general autolimitantă, deci tratamentul este simptomatic; se utilizează în anumite cazuri fototerapia UV-B; pentru prurit se administrează antihistaminice orale; glucocorticoizi topici.

LICHENUL PLAN

Este o afecţiune de etiologie necunoscută; poate apărea după administrarea anumitor medicamente şi în boala grefă contra-gazdă cronică; se caracterizează prin leziuni pruriginoase, poligonale, violacee, cu planşeu neted. Evoluţia este variabilă, dar cei mai mulţi pacienţi au remisiuni spontane într-un interval de 6-24 de luni de la debutul bolii.

TRATAMENT **Lichenul plan**

Se administrează glucocorticoizi topici.

AFECŢIUNI ECZEMATOASE

ECZEMA

Eczema sau dermatita este o modalitate de reacţie care se manifestă prin semne clinice şi histologice variabile; este expresia comună finală pentru un număr de afecţiuni diferite.

DERMATITA ATOPICĂ

Este un aspect al termenului atopic caracterizat prin triada: febra fânului, astm bronşic şi eczemă; se manifestă de obicei printr-o dermatită eczematoasă sever pruriginoasă, intermitentă, cronică, cu pete inflamatorii şi plăci crustoase, fisurate. Leziunile apar mai frecvent pe zonele de flexie, în special la nivelul foselor antecubitale şi poplitee; în cazurile grave apare eritrodermie generalizată.

TRATAMENT **Eczema şi dermatita atopică**

Tratamentul se bazează pe evitarea iritanţilor; hidratare cutanată; glucocorticoizi topici; tratamentul leziunilor infectate [frecvent cu *Staphylococcus aureus* (SA) – se iau în considerare tulpinile rezistente la meticilină din comunităţi (CA-MRSA)]. Glucocorticoizii sistemici se administrează doar în cazurile de exacerbări grave care nu răspund la tratament conservator topic.

DERMATITA DE CONTACT ALERGICĂ

Este o reacţie de hipersensibilitate întârziată care apare după expunerea cutanată la un antigen. Leziunile apar la locul de contact şi sunt veziculare, zemuinde sau scuamoase; erupţia veziculară este adeseori liniară. Cei mai frecvenţi alergeni sunt cei proveniţi din plante aparţinând genului *Toxicodendron* (iedera otrăvitoare, stejarul, sumacul), nichel, cauciuc şi cosmetice.

TRATAMENT **Dermatita de contact alergică**

Tratamentul constă în evitarea agentului sensibilizant; glucocorticoizi topici; glucocorticoizii sistemici se administrează 2-3 săptămâni dacă boala este extinsă.

DERMATITA DE CONTACT IRITATIVĂ

Este o afecţiune inflamatorie a pielii provocată de leziunea directă a unui agent exogen. Este localizată în special la nivelul mâinilor, unde este iniţiată sau agravată de expunerea cronică la apă şi detergenţi. Manifestările clinice sunt: piele uscată, eritem şi edem.

TRATAMENT Dermatita de contact iritativă

Constă în evitarea agentului iritant, purtarea de mănuşi de protecție, glucocorticoizi topici; tratamentul infecției bacteriene secundare sau a infestației dermatofitice.

DERMATITA SEBOREICĂ

Este o afecțiune neinfecțioasă, care se caracterizează prin plăci eritematoase acoperite de scuame onctuoase. Leziunile sunt localizate de obicei pe scalp, sprâncene, pliul nazo-labial, zona presternală şi zona retroarticulară.

TRATAMENT Dermatita seboreică

Constă în: glucocorticoizi nefluorurați topici; şampon care conține gudron, acid salicilic sau sulfură de seleniu.

INFECȚII

IMPETIGO

Impetigo este o infecție cutanată secundară cauzată fie de *S. aureus*, fie de streptococi beta-hemolitici din grupul A. Leziunea primară este o pustulă superficială care se rupe şi formează o crustă caracteristică galben-maronie, melicerică. Bulele clare în tensiune se asociază cu infecția *S. aureus* (impetigo bulos). Leziunile pot să apară oriunde pe corp, dar de obicei afectează fața. Impetigo şi *furunculoza* (noduli eritematoşi dureroşi, sau furuncul) au câştigat importanță din cauza creşterii incidenței CA-MRSA.

TRATAMENT Impetigo

Constă în desprinderea blândă a crustelor aderente, care este facilitată de utilizarea de băi şi antibiotice topice; antibioticele orale se administrează în funcție de microorganismul implicat (Cap. 86).

ERIZIPELUL

Este o celulită superficială, de obicei localizată la față, caracterizată de o tumefacție roşie, fierbinte, extrem de dureroasă, cu marginile bine definite. Din cauza localizării superficiale a infecției şi a edemului asociat, suprafața plăcii poate căpăta aspect de „coajă de portocală". Este determinat de obicei de infecția cu streptococi din grupul A beta-hemolitici şi se localizează de obicei la nivelul unei leziuni de contiguitate.

TRATAMENT Erizipel

Constă în antibiotice în funcție de microorganism (Cap. 86).

INFECȚIA CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX (VEZI, DE ASEMENEA, CAP. 108)

Este o erupție recurentă caracterizată prin prezența de vezicule grupate pe o bază eritematoasă, care progresează spre eroziune; adeseori este secundar infectat de stafilococi sau streptococi. De obicei afectează suprafețele cutaneo-mucoase

periorale, perigenitale sau perianale. De asemenea, poate cauza afectare viscerală gravă: esofagită, pneumonită, encefalită și infecție herpetică diseminată. Examenul Tzanck în produsul de grataj de la baza leziunilor arată celule multinucleate gigantice.

TRATAMENT **Infecția cu virusul Herpes simplex**

Tratamentul este diferit în funcție de manifestările bolii și de nivelul imunității pacientului (Cap. 108); se recomandă antibioticoterapie pentru infecțiile secundare în funcție de microorganismul implicat.

HERPES ZOSTER (VEZI, DE ASEMENEA, CAP. 108)

Herpesul zoster se caracterizează printr-o erupție veziculară delimitată în cadrul unui dermatom; pot apărea și leziuni diseminate, în special la pacienții imunocompromiși. Examinarea Tzanck evidențiază celulele multinucleate gigantice; nu se poate deosebi de herpesul simplex decât prin izolarea virusului. Nevralgia postherpetică, care se poate prelungi luni până la ani, apare în special la vârstnici.

TRATAMENT **Herpes zoster**

Tratamentul se face în funcție de manifestările bolii și de nivelul imunității pacientului (Cap. 108).

DERMATOFIȚIILE

Dermatofițiile sunt infestații cutanate fungice care pot implica orice zonă a organismului, dar în special stratul cornos, patul unghial sau părul. Aspectul poate varia de la plăci scuamoase până la dermatită inflamatorie floridă. Localizările frecvente sunt: piciorul (Tinea pedis), unghiile (Tinea unguium), regiunea inghinală (Tinea cruris) sau scalpul (Tinea capitis). Leziunea clasică de tinea corporis („ringworm") are aspect de pată papuloscuamoasă eritematoasă, adeseori cu centrul clar și cu scuamă marginală. Hifele se văd de obicei la examinarea cu ROH, deși tinea capitis și tinea corporis pot necesita pentru diagnostic efectuarea de culturi sau biopsii.

TRATAMENT **Dermatofițiile**

Tratamentul se face în funcție de localizare și tipul de infecție. Imidazolii, triazolii și alilaminele pot fi eficiente în tratamentul local al dermatofițiilor. Pot fi eficiente și Haloproginul, acidul undecilenic, ciclopirox olamina și tolnaftatul, dar nistatinul nu este activ împotriva dermatofiților. În tratamentul sistemic se utilizează griseofulvină 500 mg/zi. Pentru infestația unghiilor se poate folosi itraconazol sau terbinafină.

CANDIDOZA

Este o infestație fungică provocată de un grup înrudit de fungi, ale cărei manifestări pot fi localizate la piele sau pot fi rareori sistemice și extrem de grave. Factorii predispozanți sunt: diabetul zaharat, deficitul celular imun și infecția cu HIV (Cap. 114). Leziunile pot apărea la nivelul cavității bucale, al zonelor în permanență umede și macerate, în jurul unghiilor și în zonele intertriginoase.

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic și evidențierea de fungi la examenul cu KOH sau în culturi.

TRATAMENT Candidoză

(Vezi, de asemenea, Cap. 115). Tratamentul constă în îndepărtarea factorilor predispozanți, administrarea de nistatin sau azoli topici; terapia sistemică este rezervată pentru pacienții cu imunitate compromisă sau pentru cei cu afecțiune recurentă sau cronică, care nu răspund la tratament. Candidoza vulvovaginală răspunde la tratamentul cu o singură doză de fluconazol, 150 mg.

VERUCILE

Verucile sunt neoplazii cutanate provocate de papilomavirusurile umane (HPV). Leziunile tipice sunt sesile, în formă de dom, pe suprafață având numeroase proiecții filamentoase. Se localizează cu predilecție la față, brațe și picioare; se pot extinde prin bărbierit. De asemenea, HPV se asociază cu leziuni genitale sau perianale, jucând un rol în dezvoltarea cancerului de col uterin și de organe genitale externe la femei (Cap. 92).

TRATAMENT Veruci

Constă în crioterapie cu azot lichid și agenți keratolitici (acid salicilic). Pentru verucile genitale aplicarea de soluție de podofilină este eficientă, dar se poate asocia cu reacții locale intense; se poate utiliza și imiquimod topic.

ACNEEA

ACNEEA VULGARĂ

Acneea vulgară este o afecțiune autolimitantă, care apare în special la adolescenți și adulții tineri. Leziunea caracteristică este comedonul (mic chist format în foliculul pilos); adeseori este însoțit de leziuni inflamatorii: papule, pustule sau noduli. În cazuri severe pot apărea cicatrici.

TRATAMENT Acneea vulgară

Constă în curățarea cu atenție a zonelor afectate și îndepărtarea grăsimilor de suprafață, administrarea de antibacteriene topice (de exemplu, benzoil-peroxid) și acid retinoic topic. Izotretinoinul se administrează sistemic doar în acneea nodulochistică gravă, care nu răspunde la tratament (există risc de reacții secundare grave: teratogenicitate și posibilă asociere cu depresia).

ACNEEA ROZACEE

Este o tulburare inflamatorie care se localizează predominant în centrul feței. Rareori afectează persoanele < 30 de ani. Este caracterizată de prezența de eritem, cu eventuala suprapunere de papule, pustule și telangiectazii. Poate determina rinofimă și probleme oculare.

TRATAMENT Acneea rozacee

Poate fi tratată cu tetraciclină oral, 250-1 000 mg/zi; poate fi util și tratamentul topic cu metronidazol și glucocorticoizi nefluorurați.

ERITEMUL NODOS

Este o paniculită septală caracterizată printr-o leziune subcutanată nodulară eritematoasă, caldă, dureroasă, localizată de obicei deasupra tibiei anterioare. Leziunile sunt de obicei de culoare roșie la suprafața pielii, dar indurate, având aspect de vânătaie eritematoasă/violacee. De obicei leziunea se rezolvă spontan în 3-6 săptămâni fără cicatrici. Se asociază de obicei cu sarcoidoza, administrarea anumitor medicamente (în special sulfonamide, anticoncepționale orale și estrogeni) și o gamă largă de infecții, inclusiv streptococică și tuberculoasă; de asemenea, poate fi idiopatic.

TRATAMENT Eritemul nodos

Constă în: identificarea și tratamentul/îndepărtarea cauzei subiacente; AINS pentru leziunile severe sau recurente; glucocorticoizii sistemici sunt eficienți, dar potențial periculoși, dacă afecțiunea subiacentă nu este cunoscută.

ERITEMUL MULTIFORM

Este un tip de reacție cutanată care constă într-o varietate de leziuni, cele mai frecvente fiind papulele eritematoase și bulele. Leziunea „în țintă" este caracteristică și constă în cercuri concentrice de eritem și piele normal colorată, adesea cu o veziculă sau o bulă centrală.

Leziunile se localizează clasic pe palme și tălpi. Cele trei cauze frecvente sunt: reacție medicamentoasă (în special penicilinele și sulfonamidele); infecția herpetică sau infecția cu *Mycoplasma*. Rareori afectează suprafețele mucoase și organele interne (eritemul multiform major sau sindromul Stevens-Johnson).

TRATAMENT Eritemul multiform

Agentul provocator trebuie identificat și eliminat dacă este vorba de un medicament. În cazurile ușoare limitate la tegument, este necesar doar tratament simptomatic (antihistaminice, AINS). În cazul sindromului Stevens-Johnson s-au utilizat glucocorticoizi sistemici, dar sunt controversați; sunt esențiale profilaxia infecției secundare și menținerea nutriției și a echilibrului hidroelectric.

URTICARIA

Este o afecțiune frecventă, acută sau cronică, caracterizată prin plăci efemere (< 24 de ore), pruriginoase, edematoase, roz-roșii, cu un halou albicios. Leziunile variază ca dimensiuni, de la papule până la leziuni coalescente gigantice (cu diametrul de 10-20 cm). Este cauzată cel mai frecvent de medicamente, infecții sistemice sau alimente (în special fructe de mare). Aditivii alimentari, cum ar fi colorantul tartrazină (FD&C Yellow nr. 5), benzoatul sau salicilații sunt, de asemenea, implicați. Dacă leziunile individuale durează > 24 de ore, se ia în considerare diagnosticul de vasculită urticariană.

TRATAMENT **Urticaria**

Vezi Cap. 167.

VASCULITELE

Purpura palpabilă (nu se decolorează la presiune, leziuni elevate) este leziunea caracteristică vasculitelor. Pot apărea și alte leziuni: peteșii (timpuriu în evoluție), necroză cu ulcerații, bule și leziuni urticariene (vasculita urticariană). De obicei se localizează la membrele inferioare. Se pot asocia cu infecții, boală vasculară de colagen, vasculite sistemice primare, neoplasme, hepatita B și C, medicamente (în special tiazide) și boala inflamatorie a colonului. Există și o formă de vasculită cutanată idiopatică.

TRATAMENT **Vasculitele**

Tratamentul diferă în funcție de cauză. Se urmărește identificarea și tratamentul/eliminarea cauzei exogene sau a afecțiunii subiacente. În cazul în care este vorba de o vasculită sistemică, tratamentul se bazează pe manifestările organice grave (Cap. 170). Tratamentul imunosupresiv este contraindicat în cazul vasculitei idiopatice predominant cutanată, deoarece afecțiunea nu răspunde la acest tratament și rareori poate cauza disfuncție organică sistemică ireversibilă.

REACȚII CUTANATE INDUSE DE MEDICAMENTE

Reacțiile cutanate sunt printre cele mai frecvente reacții adverse la medicamente. Ele pot varia ca severitate. Manifestările sunt: urticarie, fotosensibilitate, eritem multiform, reacții medicamentoase fixe, eritem nodos, vasculite, reacții lichenoide, reacții buloase la medicamente, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (TEN). Diagnosticul se bazează de obicei pe aspectul leziunilor și pe istoricul medicamentos.

TRATAMENT **Reacții cutanate induse de medicamente**

Constă în stoparea administrării medicamentului. De asemenea, se bazează pe natura și gravitatea patologiei cutanate.

Pentru mai multe informații, vezi Lawley L.P., McCall C. O. Lawley T.T.: Eczema, Psoriasis, Cutaneous Infections, Acne, and Other Common Skin Disorders, cap. 52, p. 395; Shinkai K., Stern R.S., Wintroub B.U.: Cutaneous Drug Reactions, cap. 55, p. 432; și Bolognia J. L., Braverman I.M.; Skin Manifestations of Internal Disease, cap. 53, p. 405, în HPIM-18.

CAPITOLUL 67
Examinarea frotiului de sânge periferic și măduva hematogenă

FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

MORFOLOGIA ERITROCITULUI (RBC)

- Normal: diametrul de 7,5 µm; are cu aproximație dimensiunile nucleului unui limfocit mic.
- *Reticulocitul* (colorație Wright) – celulă mare, gri-bleu amestecat cu roz (policromazie).
- *Anizocitoză* – variații ale dimensiunilor eritrocitelor; celulele de dimensiuni mari reflectă o întârziere în sinteza ADN a precursorilor eritroidului, cauzată de un deficit de acid folic sau vitamină B_{12}, ori de medicamente; celulele mici arată o anomalie a sintezei hemoglobinei, cauzată de un deficit de fier sau de gene anormale pentru hemoglobină.
- *Poikilocitoza* – eritrocite cu forme anormale, de exemplu:
  1. *acantocite* (celule spinoase): sunt celule cu aspect de spin care apar în diferite afecțiuni: abetalipoproteinemia, hepatopatii grave, anorexia nervoasă (rareori).
  2. *echinocite* (eritrocite crenelate sau celule cu țepi) – celule cu forme regulate, cu prelungiri scurte, regulate; apar în uremie și scăderea volumului RBC.
  3. *eliptocite* – celule ovale; apar în eleptocitoza ereditară.
  4. *schistocite* (schizocite) – celule fragmentate de dimensiuni și forme diferite; apar în anemia hemolitică micro- sau macroangiopatică.
  5. *drepanocit* (eritrocit falciform sau în seceră) – celulă de formă alungită, ca o semilună; apare în drepanocitoză.
  6. *sferocite* – celule sferice, bine conturate, fără zona palidă centrală, de obicei de dimensiuni mici; apar în sferocitoza ereditară, hemoliza extravasculară, anemia hemolitică autoimună, deficitul de G6PD.
  7. *eritrocite* în țintă (codocite) – celule cu o zonă centrală și o ramă periferică de hemoglobină și un inel palid între ele; apar în: hepatopatii, talasemie, hemoglobina C și siclemie C.
  8. *eritrocit „în picătură"* – mielofibroză, alte procese infiltrative ale măduvei hematogene (de exemplu, carcinom).
  9. *rulouri* – agregate eritrocitare asemănătoare cu un „fișic de monede"; apar în paraproteinemie (de exemplu, mielomul multiplu, macroglobulinemia) sau pot fi artefacte.

INCLUZII ERITROCITARE

- *Corpii Howell-Jolly* – incluzii citoplasmatice bazofile, cu diametrul de 1 µm, care reprezintă material nuclear rezidual, de obicei unice; apar postsplenectomie.
- *Punctații bazofile* – incluzii punctiforme bazofile multiple, formate din precipitare de mitocondrii și ribozomi; apar în intoxicația cu plumb, talasemie, mielofibroză.

- *Corpii Pappenheimer* – granulații care conțin fier, compuse de obicei din mitocondrii și ribozomi, asemănătoare punctațiilor bazofile, dar care se colorează și cu albastru de Prusia; apar în intoxicația cu plumb și în anemiile sideroblastice.
- *Corpii Heinz* – incluzii sferice formate din precipitate de hemoglobină, vizibile doar în colorație supravitală (de exemplu, violet cristal); apar în deficitul de G6PD (după un stres oxidativ: infecții, unele medicamente), variante de hemoglobină instabilă.
- *Incluzii parazitare* – incluzii intracitoplasmatice caracteristice; apar în malarie, babesioză.

INCLUZII LEUCOCITARE ȘI ANOMALII DE CONTUR NUCLEAR

- *Granulațiile toxice* – granule citoplasmatice negre; apar în infecții bacteriene.
- *Corpii Döhle* – incluzii citoplasmatice ovale, albastre, cu diametrul de 1-2 μm; apar în infecții bacteriene, anomalia Chédiak-Higashi.
- *Bastonașele Auer* – incluzii citoplasmatice eozinofilice, asemănătoare unor bastonașe; apar în unele cazuri de leucemie mieloidă acută.
- *Hipersegmentare nucleară* – nucleii neutrofilici conțin mai mult de 2-4 lobi; de obicei > 5% având ≥ 5 lobi sau o singură celulă cu 7 lobi este suficientă pentru a pune diagnosticul; apare în deficitul de acid folic sau de vitamina B_{12}, efecte secundare ale unor medicamente.
- *Hiposegmentare nucleară* – nucleii neutrofilici care conțin mai puțini lobi decât în mod normal (unul sau doi): anomalia Pelger-Hüet, anomalia pseudo-Pelger-Hüet sau anomalia Pelger-Hüet dobândită, din leucemia acută.

ANOMALII TROMBOCITARE

- *Agregate trombocitare* – reprezintă un artefact in vitro – sunt adesea ușor detectabile în frotiu; pot determina pseudotrombocitopenie.
- *Trombocite gigantice* – reprezintă semnul unei producții de plachete foarte tinere, al unei producții crescute de plachete sau al maturării anormale a kariocitelor; dacă au diametrul > 5-6 μm, se poate întâmpla să nu fie numărate ca trombocite de analizorul electronic.

MĂDUVA HEMATOGENĂ

Aspirația permite evaluarea morfologiei celulare, iar *biopsia* evaluează arhitectura măduvei. Biopsia precede aspirația pentru a evita artefactele de aspirație (în special hemoragia) în frotiu.

INDICAȚII

Aspirația

Este indicată în: anemia hipoproliferativă sau neexplicată, leucopenie sau trombocitopenie, suspiciune de leucemie, mielom sau anomalie de măduvă hematogenă, evaluarea depozitelor de fier sau a unei stări febrile de origine necunoscută.

Teste speciale

Colorație histochimică (leucemie), studii de citogenetică (leucemie, limfom), de microbiologie (culturi bacteriene, micobacteriene, fungice), colorare cu albastru de Prusia (evaluarea depozitelor de fier, diagnosticul anemiei sideroblastice).

Biopsia

Se efectuează în plus față de aspirație pentru pancitopenie (anemia aplastică), tumori metastatice, infecții granulomatoase (de exemplu, cu micobacterii, bruceloză, histoplasmoză), mielofibroză, sindroame în depozite lipidice (de exemplu boala Gaucher, boala Niemann-Pick), orice caz de „aspirat uscat"; evaluarea celularității măduvei hematogene. Când sunt recomandate atât aspirația, cât

și biopsia, trebuie efectuată mai întâi biopsia, din cauza riscului de sângerare și de apariție a artefactelor la locul de aspirație.

Teste speciale

Colorația histochimică (de exemplu, fosfataza acidă pentru carcinomul metastatic de prostată), tehnica imunoperoxidazei (de exemplu, detectarea imunoglobulinelor sau a markerilor de pe suprafața celulară în mielomul multiplu, leucemie sau limfom; detectarea lizozomului în leucemia monocitară), colorație specifică pentru fibre de reticulină (creșterea cantității de reticulină în mielofibroză), colorație microbiologică (de exemplu, colorație Ziehl-Neelsen pentru micobacterii).

INTERPRETARE

Celularitate

Este definită ca procentul din spațiu ocupat de celulele hematopoietice. Spațiul neocupat de țesutul hematopoietic conține de obicei grăsime. Celularitatea scade cu vârsta, după 65 de ani, de la aproximativ 50% la 25-30%, cu creșterea proporțională a cantității de grăsime.

Raportul eritroblasto-granulocitic (E/G)

Valoarea normală a acestui raport este 1:2; scade în infecțiile acute și cronice; reacțiile leucemice (de exemplu, inflamație cronică, tumori metastatice), leucemie mieloidă acută sau cronică, sindroame mielodisplazice („preleucemie") și aplazie eritrocitară pură; crește în agranulocitoză, anemie cu hiperplazie eritroblastică (megaloblastică, cu deficit de fier, talasemică, hemoragică, hemolitică, sideroblastică) și eritrocitoză (producere exagerată de hematii); este normal în anemia aplastică (deși măduva este hipocelulară), în mielofibroză (măduva hipocelulară), mielom multiplu, limfom, anemia din bolile cronice. Unii specialiști folosesc termenul de raport M:E (mieloid:eritroid); valoarea normală este 2:1 și crește în bolile care îmbunătățesc activitatea mieloidă sau inhibă activitatea eritroidă și scade în afecțiunile care inhibă activitatea mieloidă sau cresc activitatea eritroidă.

Pentru mai multe informații, vezi Adamson J. W., Longo D. L.: Anemia and Polycytemia, cap. 57, p. 448; Holland S. M., Gallin J. I.: Boli ale granulocitelor și monocitelor, cap. 64, p. 472; Longo D. L.: Atlas of Hematology and Analysis of Peripheral Blood Smears, cap. e17, în HPIM-18.

CAPITOLUL 68
Afecțiunile eritrocitare

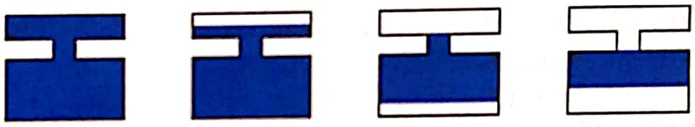
Anemia este o problemă foarte frecventă în medicină. O abordare fiziologică (prezentată în Cap. 51) oferă cele mai eficiente căi de diagnostic și tratament. Anemiile sunt cauzate fie de o producție inadecvată de eritrocite, fie de scurtarea duratei de viață (normal este 120 de zile) prin pierderea în circulație sau prin distrugere.

ANEMII HIPOPROLIFERATIVE

Cele mai multe anemii întâlnite în practica medicală sunt hipoproliferative. De obicei, morfologia eritrocitelor este normală, iar indexul reticulocitar (IR) este scăzut. Lezarea măduvei hematogene, deficitul de fier și scăderea producției de eritropoietină sau reducerea acțiunii acesteia sunt cauzele principale ale acestui tip de anemie.

Lezarea măduvei hematogene poate fi determinată de infiltrarea tumorală sau fibroasă a acesteia sau de absența precursorilor eritrocitari (anemia aplastică) ca o consecință a expunerii la unele medicamente, radiații, substanțe chimice, virusuri (de exemplu, virusuri hepatice), mecanisme autoimune, factori genetici. Pot fi ereditare (anemia Fanconi) sau dobândite (de exemplu, hemoglobinuria paroxistică nocturnă). Cele mai multe cazuri de aplazie sunt idiopatice. Tumorile sau fibroza care produc infiltrarea măduvei hematogene pot avea originea la nivelul acesteia (ca în leucemie sau în mielofibroză) sau pot fi secundare unor procese extramedulare (de exemplu, cancerul metastatic sau mieloftizia).

Anemia prin deficit de fier (sau eritropoieza cu deficit de fier) se asociază cu scăderea nivelurilor serice ale feritinei (< 15μg/L), creșterea moderată



	Normal	Depleția depozitelor de fier	Eritropoieză deficitară	Anemie feriprivă
Depozite medulare de fier	1-3+	0-1+	0	0
Feritină serică (μg/L)	50-200	<20	<15	<15
TIBC ((μg/dL)	300-360	>360	>380	>400
SI (μg/dL)	50-150	Normal	<50	<30
Saturație (%)	30-50	Normal	<20	<10
Sideroblaști medulari (%)	40-60	Normal	<10	<10
Protoporfirină eritrocitară (μg/dL)	30-50	Normal	>100	>200
Morfologie eritrocitară	Normal	Normal	Normal	Microcitoză/ hipocromie

FIGURA 68-1 Valorile depozitelor medulare de fier, ale feritinei serice și ale TIBC sunt sensibile la epuizarea inițială a rezervelor de fier. Eritropoieza deficitară este diagnosticată prin anomaliile suplimentare ale sideremiei (SI), procentul saturației transferinei, tipul de sideroblaști medulari și nivelul protoporfirinei din eritrocite. Pacienții cu anemie feriprivă prezintă toate aceste anomalii, la care se adaugă o anemie caracterizată prin microcitoză și hipocromie. (După R. S. Hillman și C. A. Finch: *Red Cell Manual*, ed. a 7-a, Philadelphia, Davis, 1996)

TABELUL 68-1 Diagnosticul anemiilor hipoproliferative

Investigații	Deficit de fier	Inflamație	Boli renale	Stări hipometabolice
Anemie	Ușoară până la gravă	Ușoară	Ușoară până la gravă	Ușoară
MCV (fL)	60-90	80-90	90	90
Morfologie	Normo-microcitară	Normocitară	Normocitară	Normocitară
Sideremie	< 30	< 50	Normal	Normal
TIBC	> 360	< 300	Normal	Normal
Saturație (%)	< 10	10-20	Normal	Normal
Feritină serică (μg/L)	< 15	30-200	115-150	Normal
Rezerve de fier	0	2 – 4 +	1 – 4 +	Normal

Abrevieri: MCV, volume corpusculare medii; TIBC, capacitatea totală de legare a fierului.

a capacității totale de legare a fierului (TIBC) (> 380 μg/dL), un nivel seric al fierului < 50 μg/dL și al saturației de fier (SF) < 30%, dar > 10% (Fig. 68-1). În general, morfologia eritrocitelor este normală atât timp cât deficitul de fier nu este sever (vezi mai jos).

Reducerea stimulării eritropoiezei poate fi consecința producției inadecvate de eritropoietină [de exemplu, boli renale cu distrugerea celulelor tubulare renale care produc eritropoietină sau o tulburare metabolică (deficit endocrin sau carență de proteine)] sau a acțiunii inadecvate a eritropoietinei. Anemia este întâlnită frecvent în bolile cronice, cauzele fiind numeroase: inhibiția producției de eritropoietină, inhibiția reutilizării fierului (care blochează răspunsul de eritropoietină) sau inhibiția capacității de proliferare a precursorilor celulelor eritroide de către citokinele inflamatorii (de exemplu, factorul de necroză tumorală, γ-interferonul). Hepcidina, o moleculă mică ce leagă fierul, produsă de ficat în timpul fazei acute a răspunsului inflamator, poate lega fierul împiedicând reutilizarea acestuia în sinteza hemoglobinei. Testele de laborator enumerate în Tabelul 68-1 sunt folosite pentru diagnosticul diferențial al anemiilor hipoproliferative. Măsurarea nivelului hepcidinei în urină nu a devenit încă un test de rutină.

TULBURĂRI ALE MATURAȚIEI

Sunt cauzate fie de anomalii ale sintezei hemoglobinei, care determină defecte de maturație citoplasmatică și eritrocite mici, fie de replicare relativ înceată a ADN-ului, care determină defecte de maturație nucleară și eritrocite mari. Tulburările secreției de hemoglobină sunt produse fie de un deficit de fier sau scăderea producției de globină (talasemiile), fie sunt idiopatice (anemie sideroblastică). Defectele sintezei ADN sunt produse de obicei de o problemă nutrițională (deficit de vitamina B_{12} sau de acid folic), toxică (metotrexat sau alt chimioterapic) sau de defecte intrinseci de maturare medulară (anemia refractară, mielodisplazia).

Testele de laborator utilizate în diagnosticul diferențial al anemiei microcitare sunt listate în Tabelul 68-2. În general, volumul corpuscular mediu (MCV)

TABELUL 68-2 Diagnosticul anemiei microcitare

Investigații	Anemie feriprivă	Inflamație	Talasemie	Anemie sideroblastică
Frotiu	Micro/hipo	Normal micro/ hipo	Micro/hipo	Variabil
SI	<30	<50	Normală sau crescută	Normală sau crescută
TIBC	>360	<300	Normală	Normală
Saturație (%)	<10	10–20	30–80	30–80
Feritină (μg/L)	<15	30–200	50–300	50–300
Tipul de hemoglobină (electroforeză)	Normal	Normal	Anormal în β-talasemie; în α-talasemie poate fi normal	Normal

Abrevieri: SI, sideremie; TIBC, capacitatea totală de legare a fierului.

este 60-80 fL. Creșterea nivelului lactat dehidrogenazei (LDH) și al bilirubinei indirecte sugerează amplificarea distrucției eritrocitare, indicând că nu deficitul de fier este cauza. Indicații despre fier se obțin prin măsurarea SI, TIBC și a nivelului feritinei. MCV macrocitare sunt > 94 fL. Prin măsurarea folatului eritrocitar se evaluează cel mai bine nivelul acidului folic din organism. Vitamina B_{12} se evaluează prin măsurarea nivelului seric al vitaminei B_{12}, al homocisteinei și al acidului metilmalonic. În deficitul de vitamină B_{12}, nivelurile homocisteinei și al acidului metilmalonic sunt crescute.

ANEMIA PRODUSĂ DE DISTRUCȚIA ERITROCITELOR SAU DE HEMORAGIA ACUTĂ

HEMORAGIA

Cauzele frecvente sunt: traumatismele și hemoragia GI (poate fi ocultă); mai rare sunt: aparatul urogenital (menoragie, hematurie masivă) sau hemoragie internă, cum ar fi hemoragia intraperitoneală provenind de la splină sau alt organ rupt, retoperitoneală, hemoragia localizată la nivelul iliopsoasului (de exemplu, fractura de șold). Sângerarea acută se asociază cu manifestări de hipovolemie, reticulocitoză, macrocitoză; sângerarea cronică se asociază cu deficit de fier, hipocromie, microcitoză.

HEMOLIZA

Cauzele hemolizei sunt listate în Tabelul 68-3.

1. *Anomalii ale eritrocitelor* – majoritatea sunt defecte enzimatice ereditare [deficit de gluco-6-fosfatat dehidrogenază (G6PD) > deficit de piruvat kinază], hemoglobinopatii, siclemie și variante, talasemii și variante de hemoglobine instabile.
2. *Deficitul de G6PD* – determină episoade de hemoliză precipitate de ingestia de medicamente care induc stresul oxidativ asupra eritrocitelor. Astfel de

TABELUL 68-3 Clasificarea anemiilor hemolitice[a]

	Defecte intracorpusculare	Factori extracorpusculari
Ereditare	Hemoglobinopatii Enzimopatii Defecte membrano-citoschelatale	Sindromul hemolitic uremic familial (atipic)
Dobândite	Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)	Distrugerea mecanică (microangiopatică) Agenți toxici Medicamente Infecții Autoimune

[a] Cauzele ereditare se corelează cu deficitele intracorpusculare, deoarece acestea sunt cauzate de mutații moștenite. Singura excepție este HPN, deoarece acest defect este produs de o mutație somatică dobândită. În mod similar, cauzele dobândite se corelează cu factorii extracorpusculari, pentru că cei mai mulți dintre aceștia sunt exogeni. Singura excepție este sindromul hemolitic uremic familial (atipic), deoarece o anomalie ereditară determină activarea excesivă a complementului, cu accese de producere a complexului membranar de atac capabil să distrugă eritrocitele normale.

medicamente sunt: antimalaricele (clorochina), sulfonamidele, analgezicele (fenacetina) etc. (Tabelul 68-4).

3. *Siclemia* – se caracterizează printr-un singur aminoacid modificat în lanțul β-globinic al hemoglobinei (substituirea valinei cu acidul glutamic ca al șaselea aminoacid), rezultând o moleculă cu solubilitate scăzută, în special în absența O_2. Deși sunt prezente anemia și hemoliza cronică, manifestările majore ale bolii sunt legate de obstruarea vaselor sangvine de către celule falciforme (eritrocite anormale). Infarctele la nivelul plămânilor, al oaselor, splinei, retinei, creierului și al altor organe determină simptome și disfuncții specifice (Fig. 68-2).
4. *Alterări ale membranei eritrocitare* (rare) – acantocitoza (ciroză, anorexie nervoasă), hemoglobinuria paroxistică nocturnă, sferocitoza ereditară (fragilitatea osmotică crescută a eritrocitelor, sferocite), eliptocitoza ereditară (produce o anemie hemolitică ușoară).
5. *Anemiile imunohemolitice* (test Coombs pozitiv, sferocite) sunt de două tipuri: (a) cu *anticorpi „la cald"* (de obicei, IgG) – idiopatic, limfoame, leucemia limfocitară cronică, lupusul eritematos sistemic, medicamente (de exemplu, metildopa, peniciline, chinină, chinidină, izoniazidă, sulfonamide); și (b) *cu anticorpi „la rece"* – boala aglutininelor la rece (IgM) produsă de infecții cu *Mycoplasma*, mononucleoză infecțioasă, limfoame sau poate fi idiopatică; hemoglobinuria paroxistică la rece (IgG) este cauzată de sifilis sau de infecții virale.
6. *Traumatism mecanic* (anemie hemolitică macro- și microangiopatică, schistocite) – proteze valvulare cardiace, vasculite, hipertensiune arterială malignă, eclampsie, rejecția grefei renale, hemangiom gigantic, sclerodermie, purpură trombocitopenică trombotică, sindromul hemolitic-uremic, coagularea

TABELUL 68-4 Medicamente care pot produce hemoliza la pacienții cu deficit de G6PD

	Risc crescut	Risc posibil	Risc foarte mic
Antimalarice	Primaquină	Clorochină	Chinină
	Dapsonă/clorproguanil[a]		
Sulfonamide/sulfone	Sulfametoxazol	Sulfasalazină	Sulfisoxazol
	Altele	Sulfadimidină	Sulfadiazină
	Dapsonă		
Antibacteriene/antibiotice	Cotrimoxazol	Ciprofloxacină	Cloramfenicol
	Acid nalidixic	Norfloxacină	Acid *p*-aminosalicilic
	Nitrofurantoin		
	Niridazol		
Antipiretice/analgezice	Acetanilidă	Acid acetilsalicilic în doză mare (> 3 g/zi)	Acid acetilsalicilic (< 3 g/zi)
	Fenazopiridină		Acetaminofen
			Fenacetină
Altele	Naftalen	Analogi de vitamina K	Doxorubicină
	Albastru de metilen	Acid ascorbic > 1 g	Probenecid
		Rasburicase	

[a] Vândut ca Lapdap din 2003 până în 2008.

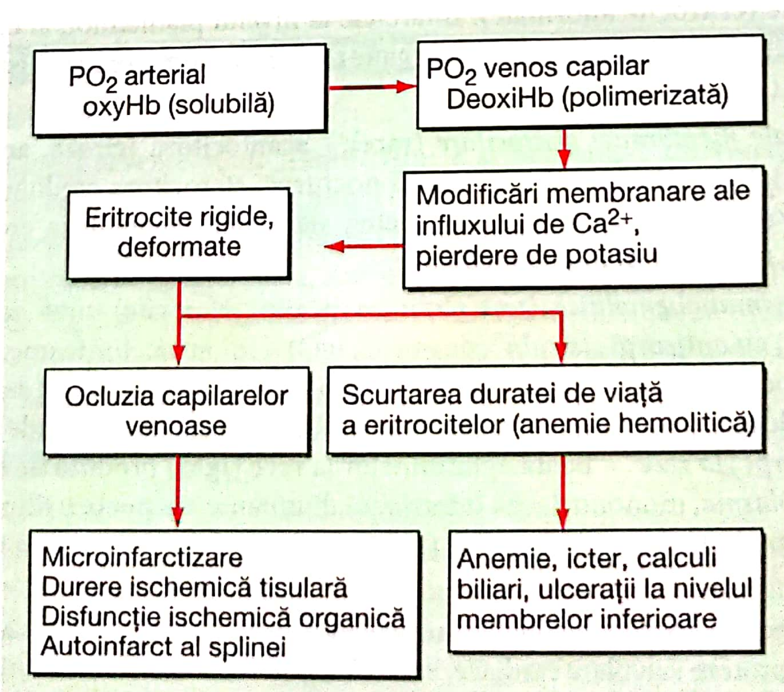


FIGURA 68-2 Fiziopatologia crizei siclemice.

intravasculară diseminată, hemoglobinuria de marş (de exemplu, alergătorii de maraton).

7. *Efect toxic direct* – infecţii (de exemplu, malaria, toxina *Clostridium perfringens*, toxoplasmoza).
8. *Hipersplenismul* (poate fi prezentă pancitopenia).

MODIFICĂRILE TESTELOR DE LABORATOR

Se constată: indice reticulocitar crescut; policromazie şi eritrocite nucleate pe frotiul periferic; de asemenea, pot apărea: sferocite, eliptocite, schistocite, celule cu spini sau celule falciforme, în funcţie de afecţiune; pot fi crescute nivelurile bilirubinei serice neconjugate, ale LDH-ului şi ale hemoglobinei plasmatice; haptoglobina poate fi scăzută sau absentă; hemosiderina urinară este prezentă în hemoliza intravasculară, dar nu şi în cea extravasculară; se efectuează testul Coombs (anemiile imunohemolitice), testul de fragilitate osmotică (sferocitoza ereditară), electroforeza hemoglobinei (siclemie, talasemie), evaluarea G6PD (cel mai bine se realizează după rezoluția unui episod hemolitic, pentru a preveni un rezultat fals-negativ).

TRATAMENT Anemia

ABORDARE GENERALĂ Gravitatea şi gradul de acuitate a anemiei determină dacă este indicat tratamentul cu concentrat eritrocitar. Instalarea rapidă a unei anemii (de exemplu, după o sângerare GI acută, ce determină un Ht < 25%, în urma repleţiei de volum) sau apariţia durerii anginoase sau a altor simptome constituie indicaţie de transfuzie. Ht trebuie crescut cu 3-4% [Hb 10 g/L (1 g/dL)] cu fiecare unitate de concentrat eritrocitar, în condiţiile în care pacientul nu mai pierde sânge. Anemia cronică (de exemplu, deficitul de vitamină B_{12}), chiar dacă este severă, nu necesită transfuzii dacă pacientul este compensat şi primeşte terapie specifică (de exemplu, vitamina B_{12}).

AFECȚIUNI SPECIFICE

1. *Deficitul de fier*: trebuie găsită şi tratată sursa sângerării; se administrează fier oral (de exemplu, $FeSO_4$, 300 mg x 3/zi).
2. *Deficitul de acid folic*: este frecvent în malnutriţie, etilism; este mai rar astăzi datorită suplimentării cu folați; acid folic 1 mg p.o./zi (5 mg/zi pentru pacienţii care prezintă malabsorbție).
3. *Deficitul de vitamină B_{12}*: se tratează fie cu B_{12} paranteral 100 μg/i.m., 7 zile, apoi 100-1000 μg/lună i.m., sau oral 2 mg/zi vitamină B_{12} cristalină. De asemenea, există şi o formă cu administrare inhalatorie.
4. *Anemia din bolile cronice*: se tratează afecţiunea subiacentă; în cazul uremiei se utilizează eritropoietina umană recombinată, 50-150 U/kg de trei ori pe săptămână; rolul eritropoietinei în alte forme de anemie determinată de boli cronice este încă necunoscută; răspunsul este mai favorabil dacă nivelul seric ale eritropoietinei este scăzut. Ținta este o Hb de 9-10 g/dL.
5. *Siclemia*: hidroxiureea în doză de 10-30 mg/kg corp/zi p.o. creşte nivelul HbF şi previne siclizarea; se tratează infecţiile şi se poate suplimenta tratamentul cu acid folic; pentru crizele dureroase se administrează oxigen, analgezice (opioide), lichide pentru hidratare şi hipertransfuzie; la pacienţii cu crize foarte frecvente se poate lua în considerare transplantul alogenic de măduvă.
6. *Talasemiile*: transfuzii pentru a menţine Hb > 90 g/L (> 9 g/L), acid folic, prevenirea supraîncărcării cu fier prin administrare parenterală de defero-

xamină sau deferasirox (p.o.); se poate lua în considerare transplantul alogenic de măduvă hematogenă alogenic și splenectomia.

7. *Anemia aplastică*: administrarea de globulină antitimocitară și ciclosporină determină ameliorare în 70% dintre cazuri; la pacienții tineri se recomandă transplantul de măduvă osoasă de la un donator compatibil.
8. *Hemoliza autoimună*: glucocorticoizi, uneori medicamente imunosupresive, danazol, plasmaferază, rituximab.
9. *Deficitul de G6PD*; se evită agenții cunoscuți că precipită hemoliza.

Pentru mai multe informații, vezi Adamson J. W., cap. 103; Benz E. J., cap. 104; Hoffbrand A. V., cap. 105; Luzzato L., cap. 106; Young N. S., cap. 107; pp. 844-897, în HPIM-18.

CAPITOLUL 69

Leucocitoza și leucopenia

LEUCOCITOZA

ABORDAREA PACIENTULUI Leucocitoza

Examenul frotiului de sânge periferic (sunt prezente celule anormale?) și hemoleucograma. Valorile normale ale celulelor albe sangvine sunt redate în Tabelul 69-1.

NEUTROFILIA

Numărul absolut de neutrofile (polimorfonucleare și fagocite) > 10. 000/μL. Fiziopatologia neutrofiliei implică creșterea producției, a eliberării din măduvă sau insuficienta marginație (aderența la pereții vasculari).

TABELUL 69-1 VALORILE NORMALE ALE CONCENTRAȚIEI LEUCOCITELOR DIN SÂNGE

Tip de celule	Celule/μL (Medie)	Interval de încredere 95%, celule/μL	Leucocite totale, %
Neutrofile	3650	1830–7250	30–60%
Limfocite	2500	1500–4000	20–50%
Monocite	430	200–950	2–10%
Eozinofile	150	0–700	0,3–5%
Bazofile	30	0–150	0,6–1,8%

Cauze

(1) *Efort fizic, stres*; (2) *infecții* – în special bacteriene; frotiul arată creșterea neutrofilelor imature („deviație la stânga"), granulații toxice, corpusculi Döhle; (3) *arsuri*; (4) *necroză tisulară* (de exemplu, infarct miocardic, pulmonar sau renal); (5) afecțiuni inflamatorii cronice (de exemplu, gută, vasculită); (6) *medicamente* (de exemplu, glucocorticoizi, epinefrină, litiu); (7) *citokine* [de exemplu, factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), factor de stimulare a coloniilor granulocitare și de macrofage (GM-CSF)]; (8) *afecțiuni mieloproliferative* (Cap. 72); (9) *boli metabolice* (de exemplu, cetoacidoza, uremia); (10) *altele* – neoplasme, hemoragie acută sau hemoliză, după splenectomie.

REACȚIA LEUCEMOIDĂ

Reacția leucemoidă reprezintă numărul extrem de crescut de leucocite (> 50. 000/μL), acestea fiind neutrofile mature și/sau imature.

Cauze

(1) *Infecții* (severe, cronice, de exemplu, tuberculoza), în special la copii; (2) *hemoliza* (severă); (3) *neoplasme* (în special carcinomul de sân, plămân, rinichi); (4) *citokine* (de exemplu, G-CSF, GM-CSF). Diagnosticul diferențial cu leucemia mieloidă cronică (LMC) se face prin măsurarea nivelului fosfatazei leucocitare alcaline (LAP), care este crescut în reacțiile leucemoide și scăzut în LMC.

REACȚIA LEUCOERITROBLASTICĂ

Este similară reacției leucemoide, în plus apar eritrocite nucleate și schistocite pe frotiul de sânge periferic.

Cauze

(1) *Mieloftizia* – invazia măduvei hematogene de către tumori, fibroză, procese granulomatoase; frotiul evidențiază eritrocite în formă de lacrimă; (2) *mielofibroza* – are aceeași fiziopatologie ca și mieloftizia, dar fibroza este afecțiunea primară; (3) *hemoragia* sau *hemoliza* (rareori, în cazurile severe).

LIMFOCITOZA

În limfocitoză, numărul absolut de limfocite este > 5 000/μL.

Cauze

(1) *Infecții* – mononucleoză infecțioasă, hepatită, citomegalovirus, rubeolă, tuse convulsivă, tuberculoză, bruceloză, sifilis; (2) *boli endocrine* – tireotoxicoză, insuficiență suprarenaliană; (3) *neoplasme* – leucemie limfocitară cronică (LLC), cea mai frecventă cauză de creștere a numărului de limfocite peste 10 000/μL.

MONOCITOZA

Monocitoza este definită ca număr absolut de monocite > 800/μL.

Cauze

(1) *Infecție* – endocardită bacteriană subacută, tuberculoză, bruceloză, infecții cu Rickettsia (de exemplu, febra pătată a Munților Stâncoși), malarie, leishmaniază; (2) *boala granulomatoasă* – sarcoidoza, boala Crohn; (3) *boli vasculare de colagen* – artrita reumatoidă; lupusul eritematos sistemic (LES), poliartrita nodoasă, polimiozita, arterita temporală; (4) *boli hematologice* – leucemie, limfom, sindroame mieloproliferative și mielodisplazice, anemie hemolitică, neutropenie idiopatică cronică; (5) *neoplasme*.

EOZINOFILIA

Reprezintă creşterea numărului de eozinofile peste 500/μL.

Cauze

(1) *Medicamente*; (2) *infecţii parazitare*; (3) *afecţiuni alergice*; (4) *boli vasculare de colagen*; (5) *neoplasme*; (6) *sindroame hipereozinofilice.*

BAZOFILIA

Reprezintă creşterea numărului de bazofile peste 100/μL.

Cauze

(1) *Afecţiuni alergice*; (2) *afecţiuni mieloproliferative* (în special LMC); (3) *boli inflamatorii cronice* (rar).

LEUCOPENIA

Reprezintă scăderea numărului total de leucocite sub 4300/μL.

NEUTROPENIA

Se caracterizează prin număr absolut de etrofile < 2000/μL (riscul de infecţie bacteriană este crescut la < 1000/μL). Fiziopatologia neutropeniei implică scăderea producţiei sau creşterea distrugerii periferice.

Cauze

(1) *Medicamente* – agenţi chimioterapici pentru cancer (cel mai frecvent implicaţi), fenitoină, carbamazepină, indometacin, cloramfenicol, peniciline, sulfonamide, cefalosporine, propiltiouracil, fenotiazine, captopril, metildopa, procainamidă, clorpropamidă, tiazide, cimetidină, alopurinol, colchicină, etanol, penicilamină şi agenţi imunosupresivi; (2) *infecţii* – virale (de exemplu, gripă, hepatită, mononucleoză infecţioasă, HIV), bacteriene (de exemplu, febră tifoidă, tuberculoză miliară, septicemie fulminantă), malarie; (3) *nutriţionale* – deficitul de acid folic, deficitul de vitamina B_{12}; (4) *benigne* – neutropenia etnică benignă (BEN) apare la 25% dintre persoanele de culoare; nu se asociază cu risc de infecţie; (5) *boli hematologice* – neutropenia ciclică (la 21 de zile, cu infecţii recurente), leucemie, mielodisplazie (preleucemie), anemia aplastică, infiltraţia măduvei hematogene (cauză rară), sindromul Chédiak-Higashi; (6) *hipersplenism* – de exemplu, sindromul Felty, splenomegalia congestivă, boala Gaucher; (7) *boli autoimune* – idiopatică, LES, limfoame (pot apărea anticorpi antineutrofilici).

TRATAMENT **Pacient neutropenic, febril**

(vezi Cap. 26). În plus faţă de sursele obişnuite de infecţie, trebuie avute în vedere şi sinusurile paranazale, cavitatea bucală (inclusiv dinţii şi gingiile), regiunea anorectală; tratamentul empiric cu antibiotice cu spectru larg de acţiune (de exemplu, ceftazidim) este indicat după prelevarea de hemoculturi sau alte culturi adecvate. Neutropenia prelungită însoţită de febră (> 7 zile) duce la creşterea riscului de infestaţie fungică diseminată; necesită adăugarea de medicamente antifungice (de exemplu, amfotericină B). Durata neutropeniei induse de chimioterapie poate fi scurtată prin administrarea de citokine GM-CSF sau G-CSF timp de câteva zile.

LIMFOPENIA

Reprezintă scăderea numărului de limfocite sub 1000/μL.

Cauze

(1) *Afecțiuni acute stresante* – de exemplu, infarct miocardic, pneumonie, septicemie; (2) *tratament cu glucocorticoizi*; (3) *limfoame* (în special boala Hodgkin); (4) *sindroame de imunodeficiență* – ataxie, telangiectazie, sindroamele Wiskott-Aldrich și DiGeorge; (5) *tratament imunosupresiv* (de exemplu, globulină antilimfocitică, ciclofosfamidă; (6) *radioterapie cu câmp larg* (în special pentru limfoame); (7) *limfangiectazie intestinală* (pierdere crescută de limfocite); (8) *boli cronice* – de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă, uremia, LES, metastaze canceroase; (9) insuficiența/înlocuirea măduvei hematogene – de exemplu, anemia aplastică, tuberculoza miliară.

MONOCITOPENIA

Reprezintă scăderea numărului absolut de monocite sub 100/μL.

Cauze

(1) *Afecțiuni acute stresante*; (2) *tratament cu glucocorticoizi*; (3) *anemie aplastică*; (4) *leucemie* (anumite tipuri, de exemplu, leucemia cu celule păroase); (5) *medicamente chimioterapeutice și imunosupresive.*

EOZINOPENIA

Reprezintă scăderea numărului absolut de eozinofile sub 50/μL.

Cauze

(1) *Afecțiuni acute stresante*; (2) *tratament cu glucocorticoizi.*

Pentru mai multe informații, vezi Holland S. M., Gallin J. I.: Disorders of Granulocytes and Monocytes, Cap. 60, p. 472, în HPIM-18.

CAPITOLUL 70

Afecțiuni hemoragice și trombotice

AFECȚIUNI HEMORAGICE

O sângerare poate fi rezultatul unor anomalii ale: (1) plachetelor sangvine; (2) pereților vaselor de sânge sau (3) ale coagulării. Afecțiunile trombocitare produc în mod caracteristic leziuni tegumentare, peteșiale și purpure sau sângerări ale mucoaselor. Tulburările coagulării determină echimoze, hematoame și sângerări la nivelul mucoaselor și al articulațiilor (hemartroză).

AFECȚIUNI ALE TROMBOCITELOR

Trombocitopenia

Numărul normal de trombocite este cuprins între 150 000 și 350 000/µL. Trombocitopenia este definită ca scăderea numărului de plachete sub 100 000/µL. Timpul de sângerare, care evaluează funcția trombocitară, este anormal crescut dacă numărul de trombocite este < 100 000/µL; traumatismele sau intervențiile chirurgicale pot provoca sângerare excesivă. Sângerarea spontană este rară, cu excepția cazurilor în care plachetele < 20 000/µL; un număr de trombocite < 10 000/µL este însoțit de hemoragie severă. Examinarea măduvei hematogene evidențiază creșterea numărului de megacariocite în afecțiunile asociate cu distrugerea accelerată a plachetelor; scăderea numărului în tulburările producției de plachete. Evaluarea trombocitopeniei este ilustrată în fig. 70-1.

Etiologie

(1) Scăderea producției medulare: în leziuni ale măduvei hematogene (de exemplu, medicamente, iradiere), insuficiență medulară (de exemplu, anemia aplastică), infiltrarea măduvei (prin tumori, leucemie, fibroză); (2) sechestrarea splenică în splenomegalie și (3) distrugerea crescută a plachetelor circulante – cauzele sunt:

- Medicamente – agenți chimioterapeutici, tiazide, etanol, estrogeni, sulfonamide, chinidină, chinină, metildopa;
- Trombocitopenia indusă de heparină apare la 5% dintre pacienții la care se administrează heparină > 5 zile, fiind cauzată de agregarea plachetară in vivo

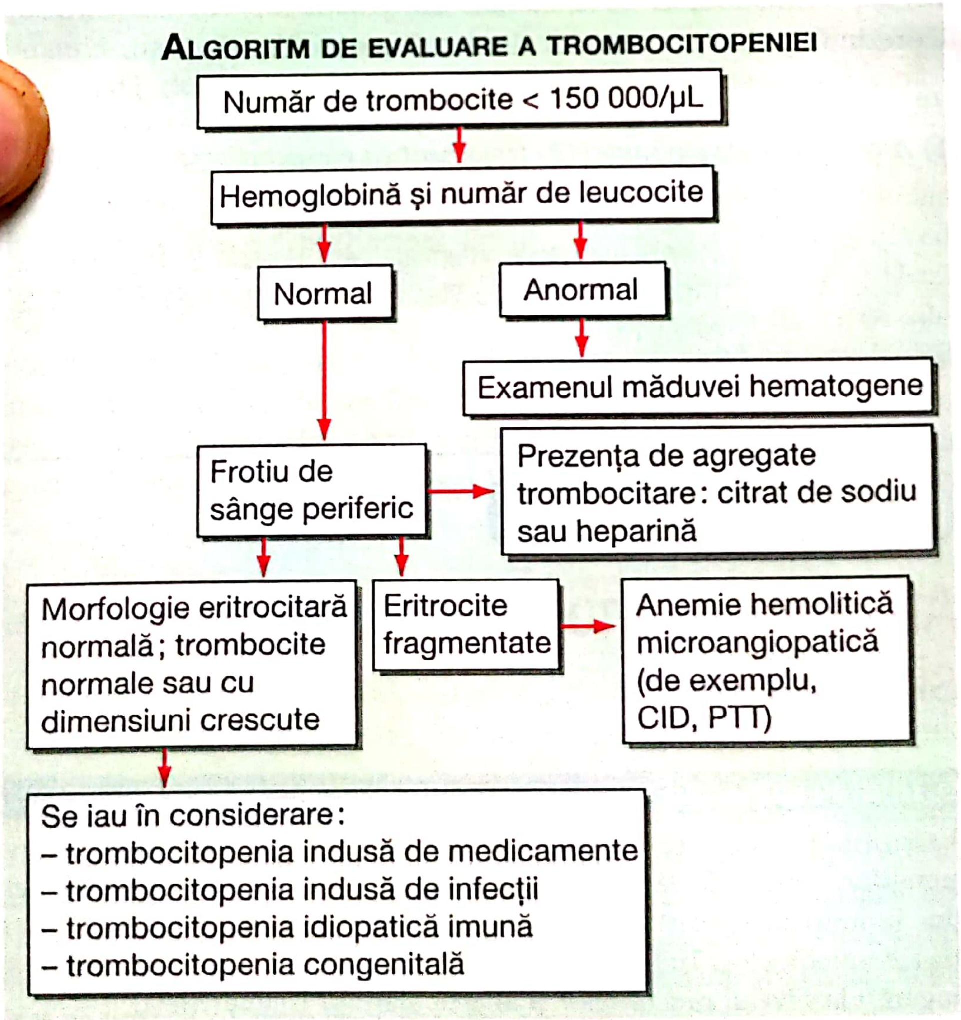


FIGURA 70-1 Algoritm pentru evaluarea unui pacient trombocitopenic.

determinată de anticorpii antifactor plachetar 4. Pot apărea tromboze arteriale și, ocazional, venoase. În pofida numărului scăzut de trombocite, trombocitopenia indusă de heparină este o stare de hipercoagulabilitate.

- *Distrugerea autoimună*: mecanismul poate fi idiopatic sau asociat cu lupusul eritematos sistemic (LES), limfoame, HIV.
- *Purpura trombocitopenică idiopatică* (PTI) are două forme: (1) acută, autolimitantă, care apare în copilărie; nu necesită terapie specifică, și (2) cronică, ce apare la adult (în special femei la cu vârsta între 20 și 40 de ani). PTI cronică rezultă din apariția unor autoanticorpi împotriva glicoproteinei IIb-IIIa sau a glicoproteinei Ib-IX.
- *Coagularea intravasculară diseminată* (CID) – consumarea trombocitelor cu depleția factorilor de coagulare [timp prelungit de protrombină (CTP) și timp parțial de tromboplastină (TPT)] și stimularea fibrinolizei (generarea de produși de degradare a fibrinei). Examenul frotiului de sânge periferic arată hemoliză microangiopatică (shistocite). Cauzele sunt: infecții (în special, meningococică, pneumococică cu bacterii Gram-negative), arsuri extinse, traumatisme sau tromboză, hemangiom gigantic, reținerea fătului mort, șoc caloric, incompatibilitate în cazul unei transfuzii sangvine, carcinom metastatic, leucemie promielocitară acută.
- *Purpura trombocitopenică trombotică* (PTT) – afecțiune rară, caracterizată prin: anemie hemolitică microangiopatică, febră, trombocitopenie, disfuncție renală cauzată de incapacitatea de clivare normală a factorului von Willebrand (vWF).
- *Hemoragii cu transfuzii excesive.*

Pseudotrombocitopenia

Se caracterizează prin prezența de agregate trombocitare induse de anticoagulantul EDTA (0,3% dintre pacienți). Examinarea frotiului de sânge periferic stabilește diagnosticul.

Trombocitoza

Se caracterizează printr-un număr crescut de trombocite (> 350 000/μL), fiind fie primară (trombocitoză esențială, Cap. 72), fie secundară (reactivă) unei hemoragii severe, deficitului de fier, unei intervenții chirurgicale, după splenectomie (tranzitorie), neoplasmelor (de exemplu, boala Hodgkin), bolilor inflamatorii cronice (de exemplu, boala intestinală inflamatorie), recuperării după o infecție acută, deficitului de vitamina B_{12}, unor medicamente (de exemplu, vincristina, epinefrina). Trombocitoza de rebound poate apărea după administrarea de agenți citotoxici, alcool, corectarea deficitului de vitamina B_{12}. Trombocitoza primară se poate complica cu hemoragie și/sau tromboză; rareori produce probleme hemostatice.

Disfuncții trombocitare

Sunt sugerate după un timp de sângerare prelungit, în prezența unui număr de trombocite normal. Defectul este la nivelul adeziunii și al agregării plachetare sau al eliberării granulațiilor. Cauzele includ: (1) medicamente – aspirina, alte medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, dipiridamol, clopidogrel sau prasugrel, heparină, peniciline, în special carbenicilina, ticarcilina; (2) uremie; (3) ciroză; (4) disproteinemii; (5) afecțiuni mieloproliferative și mielodisplazice; (6) boala von Willebrand; vezi mai jos; (7) bypass cardiopulmonar.

TULBURĂRI HEMOSTATICE CAUZATE DE DEFECTE ALE PERETELUI VASCULAR

Cauzele sunt: (1) vârsta; (2) medicamente – de exemplu, glucocorticoizi (tratament cronic), peniciline, sulfonamide; (3) deficitul de vitamina C; (4) PTT;

(5) sindromul hemolitic – uremic; (6) purpura Henoch-Schönlein; (7) paraproteinemiile; (8) telangiectazia hemoragică ereditară (boala Osler-Weber-Rendu).

TULBURĂRI DE COAGULARE

Afecțiuni congenitale

1. *Hemofilia A* – incidența este 1:5 000; deficit recesiv sex-linkat al factorului VIII (activitate coagulantă plasmatică scăzută a factorului VIII, dar un nivel normal al antigenului legat de factorul VIII – vWF). Teste de laborator: TPT crescut, TP normal.
2. *Hemofilia B* (boala Christmas) – incidența este 1:30 000; deficit recesiv sex-linkat al factorului IX. Caracteristicile clinice și de laborator sunt asemănătoare cu hemofilia A.
3. *Boala von Willebrand* – este cea mai frecventă tulburare de coagulare ereditară (1: 800-1000), de obicei fiind autozomal dominantă; deficitul principal este sinteza scăzută sau un antigen anormal legat de factorul VIII, produs de trombocite și endoteliu, ducând la afectarea funcției normale a trombocitelor.

Afecțiuni dobândite

1. *Deficitul de vitamina K* – afectarea producerii factorilor II (protrombina), VII, IX și X; vitamina K este un cofactor în carboxilarea reziduurilor de glutamat din protrombină; sursa majoră de vitamina K este reprezentată de alimente (în special legume cu frunze verzi); o cantitate mică este produsă de bacteriile intestinale. Examenele de laborator arată TP și TPT crescute.
2. *Boala hepatică* – determină deficitul global al factorilor coagulării, cu excepția factorului VIII. Examenele de laborator arată: TP crescut, TPT normal sau crescut.
3. *Alte afecțiuni* – CID, deficit de fibrinogen (hepatopatii, tratament cu L-asparaginază, mușcătura șarpelui-cu-clopoței), alte deficite ale factorilor coagulării, prezența de substanțe anticoagulante circulante (limfoame, LES, idiopatice), transfuzii masive (coagulopatia diluțională).

TRATAMENT Afecțiuni hemoragice

TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE MEDICAMENTE. Stoparea administrării medicamentului implicat; recuperarea se produce în 7-10 zile. Dacă numărul de trombocite scade sub 10 000/μL, este necesară transfuzia cu trombocite.

TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ. Se oprește imediat administrarea de heparină. Pentru tratamentul trombozei, se administrează un inhibitor direct al trombinei, cum sunt: lepirudina (0,4 mg/kg în bolus, 0,15 mg/kg/oră în perfuzie; TPT țintă 1,5-2,5 x normal) sau argatroban (2 μg/kg/minut în perfuzie; TPT țintă 1,5-3 x normal). Nu se utilizează heparină cu greutate moleculară mică (LMWH), din cauza reacției încrucișate a anticoprilor.

PTI CRONICĂ. Tratamentul constă în administrarea de prednison, inițial 1-2 mg/kg corp/zi, apoi se reduce doza treptat pentru a menține numărul de trombocite > 60 000/μL; imunoglobuline i.v. (2 g/kg corp în doze divizate, 2-5 zile), pentru a bloca distrugerea fagocitelor. Rituximab este eficient în cazul pacienților refractari la glucocorticoizi. Eltrombopag (50 mg p.o./zi) stimulează producția de trombocite și permite amânarea sau evitarea splenectomiei. Splenectomia, danazolul (androgen) sau alți agenți (de exemplu, vincristină, ciclofosfamidă, fludarabină) sunt indicate la pacienții refractari sau la cei care primesc > 5-10 mg prednison zilnic.

CID. Este foarte important controlul afecțiunii subiacente; se administrează plachete și plasmă proaspătă congelată (FFP) pentru a corecta parametrii coagulării. Heparina poate fi utilă la pacienții cu leucemie promielocitară acută.

PTT. Tratamentul constă în plasmafereză combinată cu perfuzarea de FFP; se pot administra și IgG i.v.; vindecarea apare la două treimi dintre cazuri. Plasmafereza elimină inhibitorii enzimei de clivaj vWF (ADAMTS13), iar FFP înlocuiește enzima.

TULBURĂRILE FUNCȚIEI PLACHETELOR. Trebuie tratată cauza subiacentă. În disfuncția plachetară asociată cu uremie, se efectuează dializă și/sau se administrează perfuzii cu crioprecipitat (10 pungi/24 de ore).

TULBURĂRI ALE HEMOSTAZEI. Se oprește administrarea medicamentelor incriminate, se înlocuiește vitamina C, plasmafereză și perfuzii cu plasmă pentru PTT.

HEMOFILIA A. Se administrează factor VIII în caz de sângerare sau înainte de o procedură chirurgicală; gradul și durata tratamentului depind de severitatea sângerării. Factorul VIII (de exemplu, Recombinate) se administrează pentru a obține un nivel cuprins între 15% (pentru hemoragia ușoară) până la 50% (pentru sângerarea gravă). Durata tratamentului variază de la o singură doză de factor VIII până la terapie de două ori pe zi, timp de două săptămâni. Doza se calculează astfel:

Doza de factor VIII = (Nivel țintă – Nivel de bază) x greutatea (kg) x 0,5 unități/kg

Până la 30% dintre pacienți pot prezenta anticorpi antifactor VIII; factorul VII activat sau complexul de antiinhibitori ai factorului opt (FEIBA) pot opri sau preveni sângerările la acești pacienți.

HEMOFILIA B. Tratamentul se face cu factor IX recombinat (de exemplu, Benefix), FFP sau concentrate de factor IX (de exemplu, Proplex, Konyne). Deoarece are timp de înjumătățire lung, administrarea o dată pe zi este suficientă. Doza se calculează astfel:

Doza de factor IX = (Nivel țintă – Nivel de bază) x greutatea (kg) x 1 unitate/kg corp

BOALA VON WILLEBRAND. În boala von Willebrand de tip 1 administrarea de desmopresină (1-deamino-8-D-arginin-vasopresină) crește eliberarea de vWF din depozitele endoteliale; se administrează i.v. (0,3 μg/kg) sau intranazal – spray (2 pufuri de 1,5 mg/mL fluid în fiecare nară). Pentru tipul 2 A, 2M și 3 se utilizează crioprecipitat (plasmă bogată în factor VIII) sau concentrat de factor VIII (Humate-P, Koate-HS): până la 10 pungi x 2/zi, 48-72 de ore, în funcție de gravitatea sângerării.

DEFICITUL DE VITAMINA K. Se administrează vitamina K, 10 mg, s.c. sau i.v. lent.

BOALA HEPATICĂ. Se administrează plasmă proaspătă congelată.

AFECȚIUNI TROMBOTICE

STATUS HIPERCOAGULANT

Se ia în considerare la pacienții cu episoade recurente de tromboză venoasă [tromboză venoasă profundă (TVP), embolie pulmonară (EP)]. Cauzele includ: (1) staza venoasă (de exemplu, în sarcină, imobilizare prelungită); (2) vasculite; (3) neoplasme și afecțiuni mieloproliferative; (4) anticoncepționale orale;

(5) anticorpi anticoagulant lupic împotriva fosfolipidelor plachetare, stimulează coagularea; (6) trombocitopenia indusă de heparină; (7) deficiențe ale factorilor anticoagulanți endogeni – antitrombina III, proteina C, proteina S; (8) factorul V Leiden – mutația la nivelul factorului V (Arg → Glu în poziția 506) conferă rezistență la inactivarea de către proteina C; reprezintă 25% dintre cazurile de tromboză recurentă; (9) mutații la nivelul genei care codifică pentru protrombină – Glu → Arg în poziția 20210 determină creșterea nivelului protrombinei; reprezintă 6% dintre cazurile de tromboză; (10) alte cauze – hemoglobinuria paroxistică nocturnă, disfibrinogenemiile (fibrinogen anormal).

Abordarea pacientului pentru diagnosticul de TVP și/sau EP este discutată în Cap. 142.

TRATAMENT Afecțiuni trombotice

Se tratează afecțiunea subiacentă când este posibil; altfel este recomandată terapia pe termen lung cu warfarină.

MEDICAMENTE ANTICOAGULANTE

1. *Heparina* (Tabelul 70-1) îmbunătățește activitatea antitrombinei III; este medicamentul cu administrare parenterală de elecție. LMWH este preparatul de ales (enoxaparina sau dalteparina). Se poate administra s.c., monitorizarea TPT nu este necesară și este mai puțin probabil să producă anticorpi și trombocitopenie. Doza uzuală este de 100 U/kg corp x 2/zi, s.c. Heparina nefracționată se administrează doar dacă nu este disponibilă LMWH. La adulți, doza de heparină nefracționată este 25 000-40 000 U în perfuzie continuă 24 de ore, după un bolus i.v. inițial de 5000 U; tratamentul se monitorizează prin urmărirea TPT, care trebuie menținut la valori de 1,5-2 ori mai mari decât limita normală. Anticoagularea profilactică pentru a reduce riscul de tromboză venoasă se recomandă la anumiți pacienți (de exemplu, postoperator, imobilizare prelungită) (Tabelul 70-1). Dozele profilactice pentru heparina nefracționată sunt 5000 U x 2-3/zi s.c.. Complicația majoră a tratamentului cu heparină nefracționată este hemoragia – se tratează prin întreruperea tratamentului cu heparină; în cazul unei hemoragii severe se administrează protamină (1 mg/100 U heparină); rezultatul este neutralizarea rapidă.
2. *Warfarina* (Coumadin) – este un antagonist al vitaminei K; scade nivelul factorilor II, VII, IX, X și al proteinelor anticoagulante C și S. Se administrează 2-3 zile; doza de încărcare inițială este de 5-10 mg/zi p.o., urmată de ajustarea dozei zilnice pentru a menține TP la o valoare de 1,5-2 ori mai mare decât valoarea de control sau de 2-3 ori dacă se utilizează metoda *International Normalized Ratio* (INR). Complicațiile includ: hemoragie, necroză cutanată indusă de warfarină (rară, apare la persoanele cu deficit de proteină C); efecte teratogene. Efectul warfarinei este redus dacă se administrează vitamina K; se administrează perfuzie cu FFP dacă este necesar tratament de urgență. Există multe medicamente care potențează sau antagonizează efectul warfarinei. Agenții care potențează sunt: clorpromazina, cloralhidratul, sulfonamidele, cloramfenicolul, alte antibiotice cu spectru larg, alopurinolul, cimetidina, antidepresivele triciclice, disulfirma, laxativele, dozele mari de salicilați, tiroxina, clofibratul. Unii pacienți care sunt sensibili la efectele warfarinei prezintă defecte genetice ale metabolizării acestui medicament. Agenții antagonizanți includ: vitamina K, barbiturice, rifampin, colestiramină, anticoncepționale orale, tiazide.

TABELUL 70-1 TRATAMENTUL ANTICOAGULANT CU HEPARINĂ CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ ȘI HEPARINĂ NEFRACȚIONATĂ

Indicație clinică	Doza de heparină și schema de administrare	TPT[a] țintă	Doza de LMWH și schema de administrare[b]
Tromboză venoasă/ embolie pulmonară			
Tratament	5 000 U, bolus i.v. 1 000-1 500 U/oră	2-2,5	100 U/kg s.c. x 2/zi
Profilaxie	5 000 U, s.c. la 8-12 ore	< 1,5	100 U/kg s.c. x 2/zi
Infarct miocardic acut			
Cu tratament trombolitic	5 000 U, bolus i.v. 1 000 U/oră	1,5-2,5	100 U/kg s.c. x 2/zi
Cu trombus mural	8 000 U, s.c. la 8 ore + warfarină	1,5-2,0	100 U/kg s.c. x 2/zi
Angină pectorală instabilă	5 000 U, bolus i.v. 1 000 U/oră	1,5-2,5	100 U/kg s.c. x 2/zi
Profilaxie			
Chirurgie generală	5 000 U, s.c. x 2/zi	< 1,5	100 U/kg s.c. înainte și apoi x 2/zi
Chirurgie ortopedică	10 000 U, s.c. x 2/zi	1,5	100 U/kg s.c. înainte și apoi x 2/zi
Pacient cu ICC, IM	10 000 U, s.c. x 2/zi	1,5	100 U/kg s.c. x 2/zi

[a] Valoare de control; se presupune că TPT a fost standardizat la un nivel al heparinei astfel încât 1,5-2,5 x normal = 0,2-0,4 U/mL; dacă TPT este normal (27-35 s), se începe cu 5000 U în bolus; 1300 U/oră în perfuzie cu monitorizarea TPT; dacă TPT la reverificare este 50-60 s, se crește rata de perfuzie cu 100 U/oră; dacă TPT la reverificare este 60-85 s, nu se modifică; dacă TPT la reverificare este 85-100 s, se scade rata de perfuzie cu 100 U/oră; dacă TPT la reverificare este 100-120 s, se oprește perfuzia 30 de minute și, la reluare, se scade rata cu 100 U/oră; dacă la reverificare TPT este > 120 s, se oprește perfuzia pentru 60 de minute și se scade rata cu 200 U/oră la reluare.
[b] Doza de LMWH nu afectează TPT, iar TPT nu este folosit pentru ajustarea dozelor.
Abrevieri: ICC, insuficiență cardiacă congestivă; LMWH, heparină cu greutate moleculară mică; TPT, timp parțial de tromboplastină.

3. *Fondaparinux* – este un pentapeptid care inhibă direct factorul Xa. Doza este de 2,5 mg/zi s.c. pentru profilaxie și 7,5 mg/zi s.c. pentru tratamentul trombozei; nu necesită monitorizare. Spre deosebire de heparină, nu se leagă de factorul 4 plachetar și nu determină producerea de anticorpi care determină trombocitopenia indusă de heparină. *Apixaban* și *rivaroxaban* sunt inhibitori orali ai factorului Xa. Apixabanul (5 mg x 2/zi p.o.) este eficient în prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială (AF).
4. *Argatroban* și *lepidurin* – sunt inhibitori direcți ai trombinei; au fost comparați cu LMWH și sunt utilizați de obicei la pacienții cu trombocitopenie indusă de heparină. Tratamentul se monitorizează cu ajutorul TPT activată. *Dabigatran* (150 mg x 2/zi p.o.) este un inhibitor oral al trombinei și nu este inferior heparinei în tratamentul TPT sau în profilaxia accidentului vascular cerebral în FA.

Tratamentul anticoagulant efectuat în spital este de obicei inițiat cu heparină administrată în 4-10 zile, urmată de tratament de menținere cu warfarină (care trebuie să se suprapună cu heparina 3 zile). Durata tratamentului depinde de afecțiunea subiacentă; TVP la nivelul gambei cu cauză precipitantă clară – 3 luni, TVP proximală sau idiopatică sau embolie pulmonară – 6-12 luni; TVP recurentă idiopatică – 12 luni minim; boală embolică cu factori de risc prezenți pe termen lung, indefinit. Inhibitorii de factor Xa și de trombină nou apăruți sunt mai ușor de utilizat decât warfarina, dar sunt mult mai scumpi.

AGENȚI FIBRINOLITICI. Activatorii plasminogenului tisular mediază liza cheagului prin activarea plasminei care degradează fibrina. Agenții fibrinolitici disponibili includ: streptokinaza, urokinaza, anistreplaza (complex activator streptokinază-plasminogen acilat – APSAC) și trei forme puțin distincte de activator tisular recombinat al plasminogenului (tPA): alteplaza, tenecteplaza și reteplaza. Indicațiile includ: tratamentul TVP cu incidență mai scăzută a sindromului postflebitic (stază venoasă cronică, ulcere cutanate) ca în cazul tratamentului cu warfarină; EP masivă, ocluzie embolică a unei artere periferice, tratamentul infarctului miocardic acut (IM), angina pectorală instabilă. Dozele pentru agenții fibrinolitici sunt: (1) tPA – pentru IM acut și EP masivă (adult > 65 kg), 10 mg bolus i.v. în 1-2 minute, apoi 50 mg i.v. într-o oră și 40 mg i.v. în următoarele 2 ore (doza totală = 100 mg). tPA este puțin mai eficientă, dar mai scumpă decât streptokinaza – pentru IM acut; (2) Streptokinaza – pentru IM acut, 1,5 milioane de UI i.v. în 60 de minute; sau 20 000 UI/minut în 60 de minute în perfuzie intracoronariană, urmat de 2000 UI/minut pentru 60 de minute intracoronarian. Pentreu EP sau tromboză arterială sau venoasă profundă, 250 000 UI în 30 de minute, apoi 100 000 UI/oră în 24 de ore (EP) sau 72 de ore (tromboză arterială sau venoasă profundă); (3) Urokinaza – pentru EP, 4 400 UI/kg corp i.v. în 10 minute, apoi 4 400 (UI/kg corp)/oră în 12 ore.

Terapia fibrinolitică este de obicei urmată de o perioadă de tratament anticoagulant cu heparină. Agenții fibrinolotici sunt contraindicați la pacienții cu: (1) hemoragie internă activă; (2) accident vascular cerebral recent (< 2-3 luni); (3) neoplasm sau anevrism intracranian sau traumatism cerebral recent.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ ANTIPLACHETARĂ. Aspirina inhibă producția plachetară de tromboxan A2 prin inactivarea ciclooxigenazei (COX-1). Tienopiridinele (ticlopidina și clopidogrel) inhibă agregarea plachetară ADP-indusă prin blocarea receptorilor acestuia ($P2Y_{12}$). Dipiridamolul acționează prin inhibarea fosfodiesterazei, care permite creșterea nivelurilor AMP_c și blocarea activării. Antagoniștii glicoproteinei IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) blochează receptorii pentru integrină de pe trombocite, inhibând astfel agregarea plachetară. Astăzi se utilizează trei astfel de agenți: abciximab, un fragment de anticorp Fab care se leagă de forma activată a GPIIb/IIIa; eptifibatid, un heptapeptid ciclic care include tripeptidul KGD, motiv pentru care receptorul GPIIb/IIIa îl recunoaște, și tirofiban, un derivat de tirozină care imită KGD.

Aspirina (160-325 mg/zi) asociată cu clopidogrel (400 mg doză de încărcare, apoi 75 mg/zi) pot scădea incidența evenimentelor arteriale trombotice (IM, accident vascular cerebral) la pacienții cu risc crescut. Medicamentele antiplachetare sunt utile pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale, a complicațiilor intervențiilor coronariene percutante și a progresiei anginei pectorale instabile.

Pentru mai multe informații, vezi Konkle B. A.: Bleeding and Thrombosis, cap. 58, p. 457; Konkle B. A.: Disorders of Platelets and Vessel Wall, cap. 115, p. 965; Arruda V. R., High K. A.: Coagulation Disorders, cap. 116, p. 973; Freedman J. E., Loscalzo J.: Arterial and Venous Thrombosis, cap. 117, p. 983; și Weitz J. I.: Antiplatelet, Anticoagulant and Fibrinolytic Drugs, cap. 118, p. 988, în HPIM-18.

CAPITOLUL 71
Chimioterapia în cancer

BIOLOGIA CREȘTERII TUMORALE

Cele două caracteristici esențiale ale celulelor canceroase sunt creșterea necontrolată și capacitatea de metastazare. Fenotipul malign al unei celule este rezultatul final al unei serii de modificări genetice care elimină limitarea creșterii celulelor și induc noi trăsături care fac celula capabilă să metastazeze, cum ar fi receptorii de suprafață pentru legarea de membranele bazale, enzimele, care creează breșe în barierele anatomice, citokinele care facilitează mobilitatea, și factorii angiogenetici pentru a dezvolta noi căi pentru nutrimente și oxigen. Aceste modificări genetice implică de obicei creșterea, expresia sau activitatea anormală a anumitor gene *proto-oncogene* (adesea factori de creștere sau receptorii lor, enzime ale căilor de creștere sau factori de transcripție), deleția sau inactivarea genelor supresoare tumorale și defecte ale enzimelor care repară ADN-ul. Aceste modificări genetice pot apărea prin mutații punctiforme, amplificare genică, rearanjarea genică sau modificări epigenetice, cum ar fi metilarea genei alterate.

Odată apărute celulele tumorale, cinetica creșterii lor este similară cu cea a celulelor normale, dar lipsește mecanismul de reglare. Din motive necunoscute, cinetica creșterii tumorale urmează curba Gompertzian; pe măsură ce masa tumorală crește, viteza de divizare a celulelor scade. Astfel, când cancerul este suficient de mare pentru a fi detectat clinic, viteza sa de creștere este adesea mică. Din nefericire, creșterea tumorii nu se oprește total înainte ca tumora să atingă o dimensiune letală. Celulele canceroase trec prin aceleași etape ale ciclului celular ca celulele normale: G_1 (perioada de pregătire pentru sinteza ADN), S (sinteza ADN), G_2 (faza tetraploidă care precede mitoza în care este evaluată integritatea replicării ADN) și M (mitoza). Unele celule se pot opri la faza G_0, sau de repaus, pentru o perioadă mai lungă. Anumiți agenți chimioterapici sunt specifici pentru celulele aflate în anumite faze ale ciclului celular.

DEZVOLTAREA REZISTENȚEI LA MEDICAMENTE

Rezistența la medicamente poate fi împărțită în două grupe: rezistența de novo și rezistența dobândită. În cazul rezistenței de novo, celulele tumorale sunt de la început neresponsive la agenții chimioterapici. Această situație există în cazul majorității tumorilor solide. În cazul rezistenței dobândite, tumorile sunt inițial responsive la chimioterapie, dar apoi dezvoltă rezistență în timpul

TABELUL 71-1 RĂSPUNSUL TUMORILOR LA CHIMIOTERAPIE

A. Cancere avansate cu posibilă vindecare
- Limfoid acut și leucemie mieloidă acută (copil/adult)
- Boala Hodgkin (copil/adult)
- Limfoame – anumite tipuri (copil/adult)
- Neoplasme cu celule germinale
  - Carcinom embrionar
  - Teratocarcinom
  - Seminom sau disgerminom
  - Coriocarcinom
- Carcinom trofoblastic de sarcină
- Neoplasme pediatrice
  - Tumora Wilms
  - Rabdomiosarcomul embrionar
  - Sarcomul Ewing
  - Neuroepiteliomul periferic
  - Neuroblastomul
- Carcinomul pulmonar cu celule mici
- Carcinomul ovarian

B. Cancere avansate posibil vindecabile cu chimio- și radioterapie
- Carcinom scuamos (cap și gât)
- Carcinom scuamos (anus)
- Carcinom mamar
- Carcinom de col uterin
- Carcinom pulmonar altul decât cu celule mici
- Carcinom pulmonar cu celule mici

C. Cancere posibil vindecabile cu chimioterapie ca terapie adjuvantă la intervenția chirurgicală
- Carcinom mamar
- Carcinom colorectal[a]
- Sarcom osteogen
- Sarcom de țesuturi moi

D. Cancere posibil vindecabile cu doze mari de chimioterapice și suport de celule stem
- Leucemie, limfoid sau mieloid recidivant
- Limfoame recidivante sau non-Hodgkin
- Leucemie mieloidă cronică
- Mielom multiplu

E. Cancere care răspund la chimioterapie, dar nu se vindecă
- Carcinom de vezică urinară

TABELUL 71-1 RĂSPUNSUL TUMORILOR LA CHIMIOTERAPIE (CONTINUARE)

Leucemie mieloidă cronică
Leucemie cu celule păroase
Leucemie limfatică cronică
Limfoame – anumite tipuri
Mielom multiplu
Carcinom gastric
Carcinom de col uterin
Carcinom endometrial
Sarcoame de țesuturi moi
Cancere de cap și gât
Carcinom corticosuprarenalian
Neoplasme de celule insulare
Carcinom mamar
Carcinom colorectal
Carcinom renal
F. Tumori în stadii avansate care răspund nefavorabil la chimioterapie
Carcinom pancreatic
Neoplasme de arbore biliar
Carcinom tiroidian
Carcinom de vulvă
Carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici
Carcinom de prostată
Melanom
Carcinom hepatocelular
Cancere de glande salivare

[a] Rectul, de asemenea, beneficiază de radioterapie.

tratamentului, din cauza apariției clonelor rezistente în cadrul unor populații celulare tumorale (Tabelul 71-1).

Rezistența poate fi specifică pentru un singur medicament din cauza: (1) transportului deficitar al medicamentului, (2) scăderea enzimei activatoare, (3) creșterea inactivării medicamentului, (4) creșterea producției de enzimă țintă și (5) modificări ale moleculelor țintă. Rezistența multiplă la medicamente apare în celulele care produc în exces glicoproteina P, o glicoproteină membranară responsabilă pentru creșterea efluxului de medicamente din celule, dar pot fi implicate și alte medicamente.

CATEGORII DE MEDICAMENTE CHIMIOTERAPICE ȘI EFECTE ADVERSE IMPORTANTE

O listă parțială a efectelor lor adverse este redată în Tabelul 71-2; unele efecte adverse sunt caracteristice doar anumitor membri ai grupului de medicamente.

TABELUL 71-2 EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR UTILIZATE PENTRU TRATAREA CANCERULUI

Medicament	Efecte secundare
Agenți alchilanți	
(leagă grupul alchil la pozițiile N-7 și 0-6 ale guaninei)	
Busulfan	Greață, vărsături, mielosupresie, sterilitate, alopecie, leucemie acută (rar), cistită hemoragică, fibroză pulmonară
Clorambucil	
Ciclofosfamidă	
Ifosfamidă	
Dacarbazină	
Mecloretamină	
Nitozouree	
Melfalan	
Bendamustină	
Antimetaboliți	
(inhibă sinteza ARN și ADN)	
5-Fluorouracil	Greață, vărsături, mielosupresie, ulcerații orale, toxicitate hepatică, alopecie, simptome neurologice
Capecitabină	
Fludarabină	
Cladribină	
Citarabină	
Metotrexat	
Pemetrexed	
Hidroxiuree	
Pentostatin	
Azatioprina	
Tioguanină	
Inhibitorii tubulinei	
(blochează polimerizarea tubulinei sau depolarizarea)	
Vincristină	Greață, vărsături, mielosupresie, efecte vezicante, ileus, reacții de hipersensibilitate, neuropatie periferică, SIADH
Vinblastină	
Vinorelbină	
Paclitaxel	
Docetaxel	
Cabazitaxel	
Nab-paclitaxel	
Estramustine	
Ixabepilone	

TABELUL 71-2 EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR UTILIZATE PENTRU TRATAREA CANCERULUI (CONTINUARE)

Medicament	Efecte secundare
Inhibitori de topoizomerază	
(interferază cu repararea ADN)	
Doxorubicină	Greață, vărsături, mielosupresie, efecte vezicante, insuficiență cardiacă, leucemie acută (rară)
Daunorubicină	
Idarubicină	
Epirubicină	
Etopozid	
Irinotecan	
Topotecan	
Mitoxantron	
Compuși cu platină	
(formează punți cu ADN-ul celular)	
Cisplatin	Greață, vărsături, mielosupresie, toxicitate renală, neurotoxicitate
Carboplatin	
Oxaliplatin	
Antibiotice	
(mecanisme diverse)	
Bleomicină	Greață, vărsături, mielosupresie, toxicitate cardiacă, fibroză pulmonară, hipocalcemie, reacții de hipersensibilitate
Dactinomicină	
Mitramicină	
Mitomicină	
Inhibitori histon-deacetilazei	
Vorinostat	
Romidepsin	
Medicamente care acționează asupra receptorilor nucleari și hormonali	
Tamoxifen	Greață, vărsături, bufeuri, ginecomastie, impotență
Raloxifen	
Anastrozol	
Letrozol	
Exemestan	
Tretinoin	
Bexaroten	
Flutamid	
Leuprolid	
Dietilstilbestrol	
Medroxiprogesteron	

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 71-2 EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR UTILIZATE PENTRU TRATAREA CANCERULUI (CONTINUARE)

Medicament	Efecte secundare
Agenți biologici	
Interferon	Greață, vărsături, febră, frisoane, insuficiență respiratorie, rash cutanat, edeme
Interleukina 2	
Rituximab	
Trastuzumab	
Cetuximab	
Panitumomab	
Bevacizumab	
Brentuximab vedotin	
Gentuzumab ozogamicin	
Denileukin diftitox	
Bortezomib	
Imatinib	
Dasatinib	
Nilotinib	
Gefitinib	
Erlotinib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Everolimus	
Temsirolimus	
Radioterapie	
Radioterapia externă (teleterapia)	Greață, vărsături, mielosupresie, afectare tisulară, cancere secundare, afectare cardiacă, sterilitate
Radioterapia internă (brahiterapia)	
Ibritumomab tiuxetan	
Iod-135 Tositumomab	
Samarium-153 EDTMP	
Stronțiu-89	

Abrevieri: SIADH, sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic.

COMPLICAȚIILE TERAPIEI

În timp ce efectele agenților chimioterapici se exercită în principal asupra populației de celule neoplazice, fiecare regim chimioterapic folosit are efecte profunde și asupra țesuturilor normale. Fiecare efect secundar al tratamentului trebuie bine cântărit în raport cu beneficiile potențiale așteptate, iar pacientul trebuie să fie întotdeauna pe deplin informat asupra efectelor toxice care pot

apărea. Durata anumitor efecte secundare poate fi scurtă, în timp ce altele (de exemplu, sterilitatea, riscul unor neoplazii secundare) au implicații pe termen lung; luarea în considerare a acestor efecte este importantă în utilizarea de tratamente ca adjuvante. Toxicitatea combinată a radioterapiei asociate cu chimioterapia este mai mare decât a fiecărui tratament în parte. Teratogeneza este un motiv de îngrijorare în special în tratamentul radio- sau chimioterapic al femeilor aflate la vârsta reproducerii. Cele mai grave efecte secundare pe termen lung sunt: sterilitatea (frecventă; ca urmare a tratamentului cu agenți alchilanți), leucemia acută secundară (rară; după tratamentul cu agenți alchilanți sau inhibitori ai topoizomerazei), tumori solide secundare (0,5-1%/an risc de cel puțin 25 de ani după tratament; ca urmare a tratamentului cu radiații), ateroscleroză prematură (risc de trei ori mai mare de infarct miocardic fatal; ca urmare a radioterapiei care include și cordul), insuficiență cardiacă (rară; după tratamentul cu antracicline, trastuzumab) și fibroză pulmonară (rară; după tratamentul cu bleomicină).

MANAGEMENTUL EFECTELOR TOXICE ACUTE

Greața și vărsăturile

În cazul agenților slab până la moderat emetogeni se administrează proclorperazină, 5-10 mg p.o. sau 25 mg intrarectal înainte de tratamentul chimioterapic; efectele sunt oprite prin administrarea concomitentă de dexametazonă 10-20 mg i.v. În cazul agenților chimioterapici cu potențial emetogen puternic (de exemplu, cisplatin, mecloretamină, dacarbazină, streptozocină), se administrează ondansetron, 8 mg p.o. la 6 ore, cu o zi înainte de tratamentul chimioterapic, și i.v. în timpul administrării chimioterapiei, plus dexametazonă 20 mg i.v. în timpul tratamentului. Aprepitant (125 mg p.o. în ziua 1, apoi 80 mg p.o. în zilele 2 și 3, cu sau fără dexametazonă 8 mg), un antagonist al receptorilor pentru neurokinina 1/substanța P, reduce riscul de vărsături acute și tardive produse de cisplatin.

Neutropenia

Factorii de stimulare a coloniilor celulare sunt adeseori utilizați, deși s-a demonstrat că nu au niciun efect sau acesta este foarte scăzut. Indicațiile specifice pentru folosirea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite sau a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage sunt listate în Tabelul 71-3.

Anemia

Calitatea vieții pacientului este îmbunătățită prin menținerea nivelului Hb > 90 g/L (9 g/dL), prin administrarea de rutină a transfuziilor de masă eritrocitară. Eritropoietina are capacitatea de a proteja celulele hipoxice; utilizarea ei a dus la un control slab al tumorilor și nu este, în general, recomandată.

Trombocitopenia

Rareori, tratamentul anticanceros induce scăderea numărului de trombocite. Transfuzia cu trombocite se efectuează în general când numărul de plachete este de 10 000/μL la pacienții cu tumori solide sau de 20 000/μL la pacienții cu leucemie acută. Noile medicamente antagoniste ale receptorului trombopoietinei (de exemplu, eltrombopag), cu administrare orală, sunt promițătoare, dar nu au fost testate pe scară largă în cazul chimioterapiei anticanceroase.

TABELUL 71-3 INDICAȚII PENTRU FOLOSIREA G-CSF SAU A GM-CSF

Utilizare profilactică
Începând cu primul ciclu de chimioterapie (așa-numita administrare primară a CSF)
Nu se recomandă folosirea de rutină
Se utilizează dacă probabilitatea de neutropenie febrilă este ≥ 20%
Se utilizează dacă pacientul are antecedente de neutropenie sau infecție activă
Vârsta > 65 de ani, tratat pentru limfom în scop curativ sau alte tumori tratate cu regimuri similare
Stare generală alterată
Tratament chimioterapic anterior extins
Scheme terapeutice cu doze frecvente într-un trial clinic sau cu beneficii dovedite
Cu cicluri ulterioare după un episod de neutropenie febrilă (așa-numita administrare secundară a CSF)
Nu este necesară după neutropenie de scurtă durată fără febră
Se utilizează dacă pacientul a prezentat neutropenie febrilă la ciclul anterior
Se utilizează dacă neutropenia prelungită (chiar fără febră) întârzie administrarea tratamentului
Utilizare în scop terapeutic
Pacienți neutropenici afebrili
Nu s-au dovedit eficienți
Pacienți neutropenici febrili
Nu s-au dovedit eficienți
Pot fi folosiți în cazul deteriorării clinice prin septicemie, pneumonie sau infestații fungice, dar efectele nu sunt clare
În transplantul medular sau de celule stem
Utilizați pentru mobilizarea celulelor stem din măduva hematogenă
Utilizați pentru a grăbi reconstrucția hematopoietică
În leucemia mieloidă acută
G-CSF are efecte minore sau absente
GM-CSF nu are efecte pozitive, ci poate fi chiar dăunător
În sindroamele mielodisplazice
Nu se folosesc de rutină
Se utilizează intermitent dacă sunt prezente neutropenia și infecțiile recurente
Ce doze și ce scheme terapeutice trebuie folosite?
G-CSF: 5 (mg/kg corp)/zi subcutanat
GM-CSF: 250 (mg/m_2)/zi subcutanat
Peg-filgrastim: o doză de 6 mg la 24 de ore după chimioterapie
Când se începe și se încheie terapia?
Atunci când este indicat; se inițiază la 24-72 de ore după chimioterapie

TABELUL 71-3 INDICAȚII PENTRU FOLOSIREA G-CSF SAU A GM-CSF (CONTINUARE)

Se continuă până când numărul de neutrofile este 10 000/μL
Nu se utilizează împreună cu chimio- sau radioterapia

Abrevieri: G-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite; GM-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage.
Sursă: după American Society of Clinical Oncology.

Pentru mai multe informații, vezi Sausville E. A., Longo D. L.: Principles of Cancer Treatment, cap. 85, p. 689, în HPIM-18.

CAPITOLUL **72**

Leucemia mieloidă, mielodisplazia și sindroamele mieloproliferative

LEUCEMIA MIELOIDĂ ACUTĂ (LMA)

LMA este o afecțiune malignă clonală a precursorilor hematopoietici din măduva hematogenă, caracterizată prin acumularea de celule slab diferențiate în măduvă și sânge.

Semnele și simptomele LMA sunt determinate de absența celulelor mature normal produse de măduva hematogenă, incluzând granulocitele (susceptibilitate crescută la infecții) și plachete (susceptibilitate crescută la sângerare). În plus, dacă în circulația sangvină există un număr crescut de mieloblaste maligne imature, acestea pot invada organele interne, rareori producând disfuncție. Există mai multe subtipuri morfologice distincte de LMA (Tabelul 72-1) ale căror manifestări clinice se suprapun. De reținut este tendința pacientului cu leucemie promielocitară acută (LPA) (FAB M3) de a prezenta sângerări și coagulare intravasculară diseminată, în special în timpul chimioterapiei de inducție, din cauza eliberării de agenți procoagulanți din granulele citoplasmatice.

Incidență și etiologie

În Statele Unite ale Americii au fost diagnosticate aproximativ 13 780 de cazuri noi în anul 2012. LMA reprezintă aproximativ 80% dintre cazurile de leucemie la adult. Etiologia în majoritatea cazurilor este necunoscută. Există trei factori de mediu care cresc riscul de LMA: expunerea cronică la benzen, expunerea la radiații și tratamentul anterior cu agenți alchilanți (în special în combinație cu radioterapia) sau inhibitori ai topoizomerazei II (de exemplu, doxorubicină și etopozid). Leucemia mieloidă cronică (LMC), mielodisplazia și sindroamele mieloproliferative pot evolua către LMA. Anumite modificări genetice se asociază cu variante morfologice particulare: t (15;17) cu LPA, inv (16) cu leucemia

TABELUL 72-1 SISTEME DE CLASIFICARE A LMA

Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății[a]
LMA cu anomalii genetice recurente
LMA cu t(8;21)(q22;q22);*RUNX1-RUNX1T1*[b]
LMA cu inv(16)(p13.1;1q22) sau t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*[b]
Leucemie promielocitară acută cu t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*[b]
LMA cu t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
LMA cu t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
LMA cu inv(3)(q21q26.2) sau t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
LMA (megacarioblastică) cu t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
Entitate provizorie: LMA cu NPM1 mutant
Entitate provizorie: LMA cu CEBPA mutant
LMA cu modificări legate de mielodisplazie
Neoplasme legate de terapia mieloidă
LMA care nu este altfel clasificată
LMA minim diferențiată
LMA fără diferențiere
LMA cu diferențiere
Leucemia mielomonocitară acută
Leucemia monoblastică acută și leucemia monocitară acută
Leucemia eritroidă acută
Leucemia megakarioblastică acută
Leucemia bazofilică acută
Panmieloza acută cu mielofibroză
Sarcomul mieloid
Proliferări mieloide legate de sindromul Down
Mieloplazia tranzitorie anormală
Leucemia mieloidă asociată cu sindromul Down
Neoplasm cu celule dendritice plasmacitoide blastice
Leucemia acută de linie ambiguă
Leucemia acută nediferențiată
Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(9;22)(q34;q11,20); *BCR-ABL11*
Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(v;11q23); rearanjament *MLL*
Leucemia acută cu fenotip mixt B/mieloid, NOS
Leucemia acută cu fenotip mixt T/mieloid, NOS
Entitate provizorie: leucemia limfoblastică cu celule NK (natural killer)/limfom
Clasificarea franco-americano-britanică (FAB)[c]
M0: leucemia cu diferențiere minimă
M1: leucemia mieloblastică fără maturare

TABELUL 72-1 SISTEME DE CLASIFICARE A LMA (CONTINUARE)

Clasificarea franco-americano-britanică (FAB)[c]
M2: leucemia mieloblastică cu maturare
M3: leucemia promielocitară hipergranulară
M4: leucemia mielomonocitară
M4Eo: variantă: creșterea numărului de eozinofile anormale în măduvă
M5: leucemie monocitară
M6: eritro-leucemia (boala DiGuglielmo)
M7: leucemia magacarioblastică

[a] După Swerdlow S. H. și colab. (ed.): *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC Press, 2008.
[b] Diagnosticul este LMA indiferent de numărul de blaști.
[c] După Bennett J. M. și colab: Ann Intern Med 103: 620, 1985.
Abrevieri: LMA, leucemie mieloidă acută

cu eozinofile. Anomaliile cromozomului 12q23 sunt prezente adeseori în leucemia apărută după expunerea la inhibitorii topoizomerazei II. Delețiile cromozomilor 5 și 7 sunt prezente în leucemia care apare după radio- plus chimioterapie. Anomaliile genetice particulare au o influență puternică asupra rezultatelor terapiei.

Expresia genei MDR 1 (pompa de eflux multiplu-rezistentă la citostatice) este comună la pacienții vârstnici și afectează în mod negativ prognosticul.

Manifestări clinice și de laborator

Simptomele inițiale ale leucemiei acute sunt prezente cu < 3 luni înainte de a fi diagnosticată; un sindrom preleucemic poate fi prezent la aproximativ 25% dintre pacienții cu LMA. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt semne de anemie, oboseală, paloare, slăbiciune, palpitații și dispnee de efort. Numărul de leucocite poate fi scăzut, normal sau extrem de crescut; celulele blastice circulante pot fi absente sau prezente. La un număr de leucocite 100 x 10^9 blaști pe litru poate apărea leucostaza în creier și plămâni. Sunt frecvente infecțiile piogenice minore la nivelul tegumentelor. Trombocitopenia determină sângerări spontane, epistaxis, peteșii, hemoragii conjunctivale, gingivale și echimoze, în special când numărul trombocitelor este < 20 000/μL. Sunt frecvente anorexia și scăderea în greutate; de asemenea, poate fi prezentă febra.

Infecțiile bacteriene și fungice sunt comune; riscul este mult crescut dacă numărul de neutrofile este < 5000/μL, iar lezarea barierelor mucoase și cutanate cresc susceptibilitatea; infecțiile pot fi oculte clinic în prezența leucopeniei severe, iar recunoașterea lor promptă necesită un grad înalt de suspiciune clinică.

Hepatosplenomegalia apare la aproximativ 1/3 dintre pacienți; meningita leucemică este caracterizată de: cefalee, greață, convulsii, edem papilar, paralizii de nervi cranieni.

Tulburările metabolice includ: hiponatremia, hipokaliemia, creșterea nivelului seric al lactat dehidrogenazei (LDH), hiperuricemia și (rareori) acidoza lactică. În cazul unui număr extrem de crescut de blaști în sângele circulant, pot apărea hiperkaliemie și hipoglicemie false (eliberarea de potasiu din celulele tumorale și consumul de glucoză de către acestea după ce sângele a fost extras).

TRATAMENT **Leucemia mieloidă acută**

La momentul stabilirii diagnosticului, numărul de celule leucemice poate fi 10^{11}-10^{12}; când numărul total de celule leucemice scade sub aproximativ 10^9, ele nu mai sunt detectabile în sânge sau măduva hematopoietică, iar pacientul pare să fie în remisiune completă. Fazele tipice ale chimioterapiei includ inducerea remisiunii și tratamentul postremisiune, cu o durată a tratamentului de aproximativ un an. În Figura 72-1 este redat un algoritm pentru tratamentul LMA.

Tratamentul suportiv cu transfuzii de masă eritrocitară și de masă trombocitară [de la donori seronegativi pentru citomegalovirus (CMV) dacă pacientul este candidat pentru transplantul de măduvă osoasă] este foarte important, ca și profilaxia agresivă, diagnosticul și tratamentul infecțiilor. Factorii de stimulare a coloniilor celulare nu oferă beneficii clinice semnificative; unii specialiști recomandă folosirea lor la pacienții vârstnici și la cei cu infecții active. Neutropenia febrilă se tratează cu antibiotice cu spectru larg (de exemplu, ceftazidim 1 g la 8 ore); dacă persistă mai mult de 7 zile, se poate adăuga și amfotericină B.

La aproximativ 60-80% dintre pacienți se obține o remisiune inițială după tratamentul cu citarabină 100-200 (mg/m^2)/zi în perfuzie continuă, 7 zile, și daunorubicină [45 (mg/m^2)/zi] sau idarubicină [12-13 (mg/m^2)/zi], 3 zile. Adăugarea de etopozid poate îmbunătăți durata remisiunii complete. Aproximativ 50% dintre pacienții tratați intră în remisiune după primul ciclu de tratament, iar 25% necesită și al doilea ciclu de tratament. Aproximativ 10-30% dintre pacienți supraviețuiesc după 5 ani de la punerea diagnosticului și probabil sunt vindecați complet. Pacienții cu remisiune completă care au risc scăzut de recădere [celulele leucemice conțin mutații de tipul t (8; 21) sau inv (16)] au nevoie de 3-4 cicluri de tratament cu citarabină. Cei cu risc crescut de recădere trebuie considerați candidați pentru transplantul de măduvă hematogenă.

Răspunsul la tratament după o recădere este scurt, iar prognosticul pentru pacienții care au prezentat recăderi este nefavorabil. În LPA, adăugarea la chimioterapie a acidului *trans*-retinoic (tretinoin) induce diferențierea celulelor leucemice și îmbunătățește rezultatele. De asemenea, și trioxidul de arsenic induce diferențierea celulară în LPA.

Transplantul de măduvă hematopoietică de la un geamăn identic sau de la un frate (soră) *identic*–HLA (human leukocyte antigen) este tratamentul cel mai eficient pentru LMA. Protocolul tipic include: chimioterapie în doze mari ± iradiere corporală pentru ablația măduvei gazdă, urmată de perfuzie de măduvă de la donator. Riscurile sunt foarte mari (cu excepția cazurilor în care măduva este donată de geamănul identic). Complicațiile sunt: boala grefă-contra-gazdă, pneumonită interstițială, infecții cu germeni oportuniști (în special CMV). Comparația dintre transplant și dozele mari de citarabină ca terapie postremisiune nu relevă avantaje mai mari ale uneia dintre abordări. Aproximativ 30% dintre pacienții aflați în stadiul final al unei leucemii refractare se vor vindeca prin transplant; rezultatele sunt mai bune când transplantul este efectuat în perioadele de remisiune și dacă pacientul este copil sau adult tânăr.

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ (LMC)

LMC este o afecțiune malignă clonală caracterizată de obicei prin splenomegalie și producția unui număr crescut de granulocite; instalarea clinică a fazei cronice este în general insidioasă, dar evoluează către faza leucemică (criza

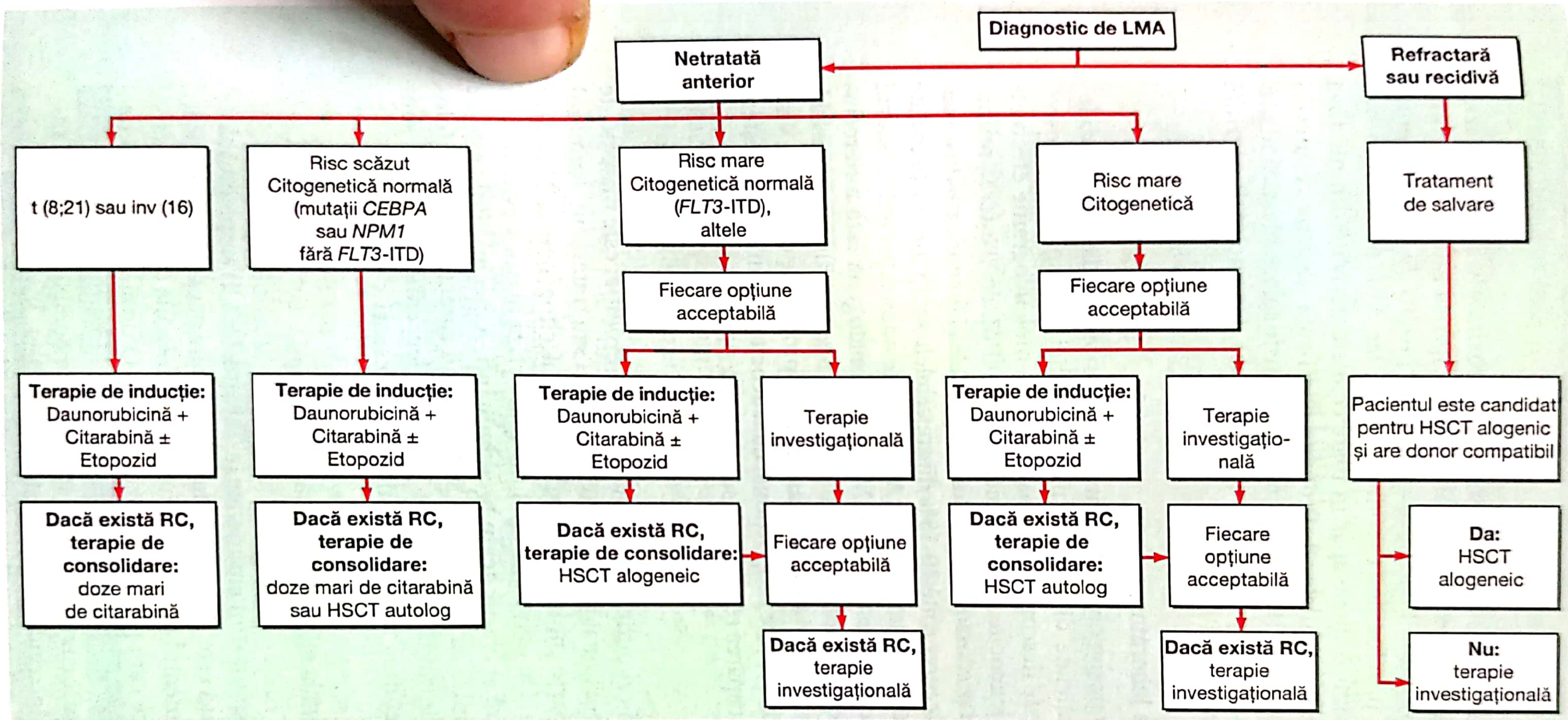


FIGURA 72-1 Algoritm pentru tratamentul unei leucemii mieloide acute nou diagnosticate. Pentru toate formele de LMA cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA) tratamentul standard include perfuzie continuă cu citarabină timp de 7 zile [100-200 (mg/m^2)/zi] și o cură de 3 zile de daunorubicină [60-90 (mg/m^2)/zi] cu sau fără o cură de 3 zile cu etopozid [doar împreună cu daunorubicină 60 (mg/m2)/zi] sau noi terapii care se bazează pe riscul prognozat al recăderii (adică tratament bazat pe stratificarea riscului). Idarubicina [12-13 (mg/m^2)/zi] (nu apare) poate fi utilizată în locul daunorubicinei. Pacienții cu remisiune completă beneficiază de tratament de consolidare postremisiune, incluzând cure secvențiale de citarabină în doze crescute, transplantul de celule stem autologe (HSCT), HSCT alogeneice sau terapii mai noi, bazate pe riscul prognozat al recăderii (tratament bazat pe stratificarea riscului). Pacienții cu LPA (vezi textul pentru tratament) primesc de obicei tratament cu tretinoin în asociere cu antracicline pentru inducerea remisiunii, și apoi trioxid de arsenic, urmat de tratament de consolidare cu antracicline și de menținere cu tretinoin. Rolul citarabinei în inducerea și consolidarea LPA este controversat încă.

blastică), care are prognostic mai nefavorabil decât LMA de novo; rata de progresie către criza blastică este variabilă; în general, media de supraviețuire este de 4 ani de la punerea diagnosticului.

Incidență și etiologie

În Statele Unite, în anul 2012 au fost semnalate aproximativ 5 430 de cazuri noi. Peste 90% dintre cazuri prezintă o translocație reciprocă între cromozomii 9 și 22, rezultând cromozomul Philadelphia (Ph) și un produs de fuziune genică numit *BCR-ABL* (BCR provine de la cromozomul 9, iar ABL de la cromozomul 22). Anomaliile cromozomiale apar în toate celulele derivate din măduva hematopoietică cu excepția celulelor T. Proteina codificată de gena chimerică are 210 kDa în faza cronică și 190 kDa în faza de transformare blastică acută. La unii pacienții, faza cronică poate fi clinic silențioasă, iar pacienții prezintă leucemie acută cu cromozomul Ph.

Manifestări clinice și de laborator

Simptomele apar progresiv: oboseală, stare de rău, anorexie, disconfort abdominal și senzație de sațietate din cauza splenomegaliei, transpirații excesive. Ocazional, afecțiunea este descoperită pe baza unei hemoleucograme efectuate de rutină. Numărul de leucocite este de obicei > 25 000/μL cu creșterea numărului de granulocite și al precursorilor acestora; fagocitele și formele mature sunt predominante. Bazofilele reprezintă 10-15% dintre celulele sangvine. Numărul de plachete sangvine este normal sau crescut. Anemia este adesea prezentă. Scorul fosfatazei alcaline neutrofilice este scăzut. Măduva hematogenă este hipercelulară cu hiperplazie granulocitară. Numărul de celule blastice din măduvă este normal sau ușor crescut. Nivelul seric al vitaminei B_{12}, proteinele care leagă vitamina B_{12} și LDH-ul sunt crescute proporțional cu leucocitele. Din cauza creșterii numărului de celule, pot apărea rezultate false ale hiperkaliemiei și hipoglicemiei.

Istoric natural

Faza cronică durează cel puțin 2-4 ani. Accelerarea evoluției este marcată de gradul anemiei, disproporționat față de activitatea bolii sau tratament. Numărul de trombocite scade foarte mult și apar alte anomalii citogenetice. Numărul de celule blastice crește. De obicei, în 6-8 luni apare criza blastică evidentă, în care maturarea încetează și blaștii devin predominanți. Aspectul clinic este de leucemie acută. 50% dintre cazuri devin LMA, 33% au caracteristici morfologice pentru leucemia limfoidă acută, 10% au eritro-leucemie, iar restul sunt nediferențiate. Supraviețuirea în criza blastică este adeseori < 4 luni.

TRATAMENT Leucemia mieloidă cronică

Criteriile pentru răspuns sunt enumerate în Tabelul 72.2. Transplantul alogenic de măduvă osoasă este singurul tratament curativ pentru faza cronică. Cu toate acestea, tratamentul inițial este imatinib, o moleculă care inhibă activitatea genei chimerice care produce tirozin kinază. O doză zilnică orală de 400 mg produce remisiune completă la > 90% dintre cazuri, iar remisiunea citogenetică la 76% dintre cazuri. Dacă există un donor compatibil, transplantul trebuie să se facă în condiții de remisiune completă. S-au descris unele mecanisme de rezistență la imatinib și este puțin probabil ca tratamentul cu acest agent să determine remisiune completă când este utilizat ca monoterapie; totuși, urmărirea evoluției nu este suficientă pentru a trage concluzii definitive.

TABELUL 72-2 CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

Criterii hematologice	
Răspuns complet[a]	Număr de leucocite < 10 000/μL, morfologie normală
	Hemoglobină normală, număr normal de plachete
Răspuns incomplet	Număr de leucocite ≥ 10 000/μL
Criterii citogenetice	Procent de metafaze medulare cu t (9;12)
Răspuns complet	0
Răspuns parțial	≤35
Răspuns minor	36-85[b]
Absența răspunsului	85–100
Criterii moleculare	Prezența *BCR-ABL* determinată de RT-PCR
Răspuns complet	Absentă
Răspuns incomplet	Prezentă

[a] Răspunsul hematologic complet presupune dispariția splenomegaliei.
[b] Până la 15% metafaze normale se pot vedea uneori la stabilirea diagnosticului (când se analizează 30 de metafaze).
Abrevieri: RT-PCR, reverse transcriptază – reacție de polimerizare în lanț

Pacienții care nu mai răspund la imatinib pot reacționa la alți inhibitori de tirozin kinază, de exemplu, dasatinib (100 mg p.o./zi) sau nilotinib (400 mg p.o. x 2/zi). Mutația T315I în gena *BCR/ABL* conferă rezistență la toate cele trei tipuri de inhibitori ai kinazei. Alopurinolul, administrat în doză de 300 mg/zi, previne nefropatia uratică. Singurul tratament curativ pentru LMC este transplantul alogenic de măduvă hematogenă de la donor HLA-compatibil. Momentul optim pentru transplant nu este bine cunoscut, dar este mai eficient dacă se efectuează în faza cronică decât în faza accelerată sau în criza blastică. De asemenea, transplantul pare mai eficient la pacienții tratați cel puțin un an după diagnostic. Supraviețuirea pe termen lung fără boală se obține la 50-60% dintre pacienții care au suferit transplant. Perfuzia de limfocite de la donor poate restabili remisiunea la pacienții care au suferit recidive. La pacienții la care nu s-a găsit un donor compatibil se realizează transplantul autolog, utilizând celule stem din sângele periferic. În cazul crizei blastice, tratamentul cu imatinib poate avea unele rezultate, dar fără să se cunoască durabilitatea acestuia.

SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

Acestea sunt anomalii clonale ale celulelor hematopoietice caracterizate prin diferite grade de citopenie, afectând una sau mai multe linii celulare. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a sindroamelor mielodisplazice este redată în Tabelul 72-3. Alți termeni folosiți pentru a descrie aceste entități sunt: *preleucemia* și *leucemia oligoblastică*.

TABELUL 72-3 CLASIFICAREA ORGANIZAȚIEI MONDIALE A SĂNĂTĂȚII PENTRU SINDROAMELE MIELODISPLAZICE/NEOPLASME

Denumire	Proporția de cazuri estimată	Sânge periferic: manifestări cheie	Măduva hematogenă: caracteristici cheie
Citopenii refractare cu displazie uniliniară (RCUD):			
Anemie refractară (RA)	10-20%	Anemie < 1% blaști	Displazie eritroidă uniliniară (în ≥ 10% dintre celule) < 5% blaști
Neutropenie refractară (RN)	<1%	Neutropenie < 1% blaști	Displazie granulocitară uniliniară < 5% blaști
Trombocitopenie refractară (RT)	<1%	Trombocitopenie < 1% blaști	Displazie megacariocitară < 5% blaști
Anemie refractară cu sideroblaști inelari (RARS)	3-11%	Anemie Fără blaști	Displazie eritroidă uniliniară ≥ 15% din precursori eritrocitari sunt sideroblaști inelari < 5% blaști
Citopenie refractară cu displazie multiliniară (RCMD)	30%	Citopenie < 1% blaști Corpi Auer absenți	Displazie multiliniară ± sideroblaști inelari < 5% blaști Corpi Aner absenți
Anemie refractară cu blaști în exces, tip 1 (RAEB-1)	40%	Citopenie < 5% blaști Corpi Auer absenți	Displazie uni- sau multiliniară
Anemie refractară cu blaști în exces, tip 2 (RAEB-2)		Citopenie 5-19% blaști ± Corpi Auer	Displazie uni- sau multiliniară 10-19% blaști ± Corpi Auer

Sindrom mielodisplazic asociat cu Del (5q) (Del(5q)	Rar	Anemie Trombocite normale sau crescute < 1% blaști	Deleție cromozomială izolată 5q31 Anemie, megacariocite hipolobate < 5% blaști
Sindrom mielodisplazic în copilărie, incluzând citopenie refractară (*temporară*) (RCC)	<1%	Pancitopenie	< 5% blaști medulari pentru RCC De obicei măduvă hipocelulară
Sindrom mielodisplazic neclasificabil (MDS-U)	?	Citopenie ≤1% blaști	Nu se încadrează în alte categorii Displazie < 5% blaști Dacă nu există displazie, cariotip asociat MDS

Notă: dacă blaștii din sângele periferic reprezintă 2-4%, diagnosticul este RAEB-1, chiar dacă blaștii medulari sunt < 5%. Dacă sunt prezenți corpii Auer OMS ia în considerare diagnosticul RAEB-2 dacă proporția de blaști este < 20% (chiar și atunci când sunt < 10%). Pentru toate subtipurile, monocitele din sângele periferic sunt < 1 x 10^9/L. Bicitopenia poate fi observată în subtipurile RCUD, dar citopenia cu displazie medulară unilaterală trebuie clasificată ca MDS-U. Terapia legată de MDS (t-MDS), indiferent dacă este cu agenți alchilanți, topoizomerază II (t-MDS/t-AML) în clasificarea OMS a LMA si a leziunilor precursoare.

În acest tabel nu au fost incluse categoriile care se suprapun pe MDS/neoplasme mieloproliferative, de exemplu, leucemia mielomonocitică cronică, leucemia meilomonocitică juvenilă și RARS temporară cu trombocitoză.

Abrevieri: MDS, sindrom mielodisplazic.

Incidență și etiologie

Aproximativ 3000 de cazuri apar în fiecare an, în special la persoanele cu vârsta > 50 de ani (vârsta medie este 68 de ani). La fel ca în LMA, expunerea la benzen, radiaţii şi agenţi chimioterapici poate produce un sindrom mielodisplazic. În aproximativ 80% dintre cazuri se identifică anomalii cromozomiale: deleţia unei părţi sau a întregului cromozom 5, 7 şi 9 (mai rar 20 şi 21) şi alipirea la o parte sau la întreg cromozomul 8.

Manifestări clinice și teste de laborator

Simptomele depind de linia afectată. 85% dintre pacienți prezintă anemie, 50% au neutropenie şi aproximativ o treime au trombocitopenie. Celularitatea medulară este crescută cu diverse grade de atipii celulare, cum ar fi întârzierea maturării nucleare, maturarie citoplasmatică anormală, acumularea de sideroblaşti inelari (mitocondrii încărcate cu fier care înconjoară nucleul), megacariocite uni- sau bilobate, micromegacariocite şi mieloblaşti crescuți. În Tabelul 72-3 sunt listate caracteristicile folosite pentru a identifica diferitele entități. Prognosticul este influențat de procentul de blaşti medulari, cariotip şi de linia afectată. În Tabelul 72-4 este redat Sistemul de Scor Prognostic Internațional.

TRATAMENT **Sindromul mielodisplazic**

Singurul tratament curativ ale acestei afecţiuni este transplantul medular alogenic, care produce vindecare în 60% dintre cazuri. Dar majoritatea pacienţilor cu sindrom mielodisplazic sunt prea în vârstă pentru a beneficia de transplant. Tratamentul cu 5-azacitidină (75 mg/m^2/zi x 7, 4 săptămâni) poate întârzia cu 8-10 luni transformarea în LMA. Decitabina (15 mg/m^2 în perfuzie continuă, la 8 ore zilnic x 3, 6 săptămâni) poate reduce remisiunea cu o durată medie de un an la 20% dintre pacienţi. Lenalidomida (10 mg/zi), un analog de talidomidă cu unele efecte asupra sistemului nervos central, determină ca o bună parte dintre pacienţii cu sindrom 5q să devină independenţi de transfuzii. Pacienţii care au niveluri scăzute ale eritropoietinei pot răspunde la eritropoietină; un număr redus dintre pacienţii cu neutropenie răspund la tratamentul cu factorul de stimulare a coloniilor cu granulocite. Tratamentul suportiv este esenţial.

SINDROAME MIELOPROLIFERATIVE

Cele trei sindroame mieloproliferative majore sunt: policitemia vera, mielofibroza idiopatică şi trombocitoza esenţială; toate sunt afecţiuni clonale ale celulelor stem hematopoietice şi se asociază cu o mutaţie în *JAK2* kinaza (V617F), care determină activarea kinazei. Mutaţia este observată la 90% dintre pacienţii cu policitemie vera şi la aproximativ 45% dintre cei cu mielofibroză idiopatică şi trombocitoză esenţială.

POLICITEMIA VERA

Este cel mai frecvent sindrom mieloproliferativ, caracterizat prin creşterea masei de eritrocite (RBC), splenomegalia masivă şi manifestările clinice legate de creşterea vâscozităţii sangvine [simptome neurologice (vertij, tinitus, cefalee, tulburări de vedere) şi de tromboză (infarct miocardic, accident vascular

TABELUL 72-4 SISTEMUL DE SCOR PROGNOSTIC INTERNAȚIONAL (IPSS)

Valoarea prognostică a factorilor de risc	Valoarea scorului				
	0	0,5	1	1,5	2
Blaști medulari (%)	<5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotip[a]	Bun	Intermediar	Rău		
Citopenie[b] (număr de linii afectate)	0 sau 1	2 sau 3			
Grupa de risc	**Scor**				
Scăzut	0				
Intermediar-1	0,5-1				
Intermediar-2	1.5-2				
Înalt	≥2,5				

[a] bun, normal – Y, del (5q), del (20q); rău, complex (≥ 3 anomalii) sau anomalii ale cromozomului 7; intermediar, toate celelalte anomalii.
[b] Citopenie definită ca HBC < 100 g/L, trombocite < 100 000/μL, neutrofile < 150/μL.

cerebral, boală vasculară periferică; rareori, boli mezenterice și hepatice)]. Este important diagnosticul diferențial cu alte cauze de creștere a masei eritrocitare (Cap. 51). Acesta este cel mai ușor de realizat prin măsurarea nivelului seric al eritropoietinei. Policitemia vera se asociază cu nivel foarte scăzut al eritropoietinei; în alte cauze de eritrocitoză, nivelul eritropoietinei este ridicat. Tratamentul constă în flebotomie. Pentru a controla simptomele, uneori este necesară splenectomia; pacienții care prezintă prurit sever pot beneficia de tratamentul cu psoralen și radiații ultraviolete. 20% dintre pacienți vor dezvolta mielofibroză, iar la < 5% – leucemie acută.

MIELOFIBROZA IDIOPATICĂ

Această afecțiune rară se caracterizează prin fibroză medulară, metaplazie mieloidă cu hematopoieză extramedulară și splenomegalie. Examenul sangvin arată eritrocite în formă de picătură, eritrocite nucleate și unele forme granulocitare tinere, inclusiv promielocite. Totuși, multe afecțiuni pot determina fibroza medulară și hematopoieza extramedulară, diagnosticul de mielofibroză idiopatică primară punându-se prin excluderea altor cauze potențiale: leucemie mieloidă cronică, policitemia vera, boala Hodgkin, metastaze carcinomatoase în măduva osoasă (în special de la un neoplasm mamar sau de prostată), infecții (în special infecții granulomatoase) și leucemia cu celule păroase. În general, tratamentul este de susținere; noii inhibitori ai JAK2 au demonstrat o activitate de reducere a splenomegaliei; cu toate acestea nu există niciun studiu care să demonstreze că terapia medicamentoasă îmbunătățește supraviețuirea.

TROMBOZA ESENȚIALĂ

Este o afecțiune remarcată de obicei întâmplător pe o hemoleucogramă cu număr de trombocite, efectuată la o persoană asimptomatică. La fel ca mielofibroza, multe afecțiuni pot produce creșterea numărului de trombocite; de aceea, diagnosticul este de excludere. Numărul de trombocite trebuie să fie > 500 000/μL și cauzele cunoscute de trombocitoză trebuie eliminate (leucemia

mieloidă cronică, deficiența de fier, splenectomia, neoplasmele, infecțiile, hemoragiile, policitemia vera, mielodisplazia și recuperarea după deficiența de vitamina B_{12}). Deși de obicei este asimptomatică, pacienții trebuie tratați dacă prezintă cefalee de tip migrenos, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, hemoragii sau manifestări de boală trombotică. Interferonul α este un tratament eficient, ca și anagrelidul și hidroxiurea. Tratamentul nu trebuie administrat doar pentru că numărul de trombocite este crescut, în absența altor simptome.

Pentru mai multe informații, vezi Young N. S.: Aplastic Anemia, Myelodysplazia, and Related Bone Marrow Failure Syndromes, cap. 107, p. 887; Spivak J. L.: Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Diseases, cap. 108, p. 898; și Wetzler M. și colab.: Acute and Chronic Myeloid Leukemia, cap. 109, p. 905, în HPIM-18.

CAPITOLUL 73
Afecțiuni maligne ale celulelor limfoide

DEFINIȚIE

Afecțiunile neoplazice ale limfocitelor reprezintă, de obicei, corespondentele maligne ale celulelor limfoide normale în diferite stadii de diferențiere. Când implicarea măduvei hematopoietice și a sângelui periferic domină tabloul clinic, boala este clasificată ca leucemie limfocitară. Când ganglionii limfatici și/sau alte localizări extraganglionare ale bolii sunt implicate predominant, tumora este numită limfom. Distincția dintre limfom și leucemie este uneori dificilă; de exemplu, limfomul limfocitar cu celule mici și leucemia limfocitară cronică se caracterizează prin același tip de celule și se deosebesc în mod arbitrar prin numărul absolut de limfocite din sânge (> 5 x 10^9/L definesc leucemia).

CLASIFICARE

În trecut tumorile limfoide au avut clasificări patologice separate, bazate pe sindromul clinic – limfoame, după clasificarea Rappaport, Kiel sau Working Formulation; leucemie acută – în conformitate cu sistemul franco-americano-britanic (FAB); boala Hodgkin în conformitate cu clasificarea Rye. În general, mieloamele nu au fost subclasificate în funcție de trăsăturile patologice ale celulelor neoplazice. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a propus un sistem de clasificare unificat, care aduce împreună toate afecțiunile neoplazice ale celulelor limfoide. Cu toate că noul sistem se bazează pe caracteristicile histologice, pe anomaliile genetice, pe imunofenotip și pe manifestările clinice, organizarea sa are la bază celulele de origine (celule B versus celule T) și stadiul de maturizare (precursor versus matur) a tumorii, trăsături care au valoare limitată pentru clinician. În Tabelul 73-1 sunt listate afecțiunile în conformitate cu o schemă mai utilă din punct de vedere clinic, bazată pe manifestările clinice și pe istoricul natural al bolilor.

TABELUL 73-1 SCHEMA CLINICĂ A AFECȚIUNILOR MALIGNE ALE CELULELOR LIMFOIDE

Leucemii limfocitare cronice/limfoame
- Leucemia limfocitară cronică limfomul limfocitar cu celule mici (99% celule B, 1% celule T)
- Leucemia prolimfocitară (90% celule B, 10% celule T)
- Leucemia limfocitară granulară cu celule mari [80% celule natural-killer (NK), 20% celule T]
- Leucemia cu celule păroase (99-100% celule B)

Limfoame indolente
- Limfom centro-folicular, gradul I și II (100% celule B)
- Limfom limfoplasmocitar (macroglobulinemia Waldenström (100% celule B)
- Limfoamele zonei marginale (100% celule B)
  - Extranodal [limfomul țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT)]
  - Nodal (limfom cu celule B monocitoide)
  - Limfomul zone imarginale splenice
- Limfomul cutanat cu celule T (mycosis fungoides) (100% celule T)

Limfoame agresive
- Limfoame difuze cu celule mari (85% celule B, 15% celule T), inclusiv imunoblastic
- Limfoame centro-foliculare, grad III (100% celule B)
- Limfomul mantalei (100% celule B)
- Limfomul mediastinal (timic) primar cu celule B mari și (100% celule B)
- Limfomul de tip Burkitt (100% celule B)
- Limfomul cu celule T periferice (100% celule T)
- Limfomul angioimunoblastic (100% celule T)
- Limfomul angiocentric (80% celule T, 20% celule NK)
- Limfomul intestinal cu celule T (100% celule T)
- Limfomul cu celule mari anaplazice (70% celule T, 30% celule null)

Leucemii limfocitare acute/limfoame
- Leucemia/limfomul limfoblastic cu precursori (80% celule T, 20% celule B)
- Leucemia/limfomul Burkitt (100% celule B)
- Leucemia/limfomul cu celule T la adult (100% celule T)

Boli plasmocitare (100% celule B)
- Gamopatii monoclonale cu semnificație incertă
- Plasmocitom solitar
- Plasmocitom extramedular
- Mielom multiplu
- Leucemia cu celule plasmocitare

Boala Hodgkin (celule de origine – în principal, celule B)
- Predominant limfocitare
- Scleroză nodulară
- Celularitate mixtă
- Depleție limfocitară

INCIDENȚĂ

Incidența tumorilor limfoide este în creștere. În SUA au fost diagnosticate în anul 2012 aproximativ 116 000 de cazuri noi (Fig. 73-1).

ETIOLOGIE

Cauzele majorității neoplasmelor limfoide sunt necunoscute. Celulele maligne sunt monoclonale și adesea conțin numeroase anomalii genetice. Unele modificări genetice sunt caracteristice unei entități histologice particulare: t (8, 14) în limfomul Burkitt, t (14; 18) în limfomul folicular, t (11; 14), în limfomul mantalei, t (2; 5) în limfomul cu celule mari anaplazice, translocații sau mutații care implică *bcl* – 6 pe 3q27 în limfomul difuz cu celule mari etc. În majoritatea cazurilor, translocațiile implică inserția unui segment cromozomial distal în genele receptorului antigenic (receptorul celulei T sau al imunoglobulinei) în timpul rearanjării segmentelor genei care formează receptorii.

Trei virusuri – Epstein-Barr (EBV), herpesul uman 8 (HHV-8) (ambele din familia herpes-virusurilor) și virusul limfotropic – T uman tip I (HTLV-I, un retrovirus) – pot cauza anumite tumori limfoide. EBV a fost puternic asociat cu limfomul Burkitt african și cu limfoamele care complică imunodeficiențele (legate de boală sau iatrogene); de asemenea, EBV are o relație neclară cu boala Hodgkin cu celularitate mixtă și cu limfomul angiocentric. HHV-8 determină o boală rară, limfomul cavitar, în special la pacienții cu SIDA. HTLV-1 este asociat cu leucemia/limfomul cu celule T ale adultului; atât virusul, cât și boala sunt endemice în sud-vestul Japoniei și Caraibe.

Infecția gastrică cu *Helicobacter pylori* se asociază cu limfomul țesutului limfoid (MALT) și posibil cu limfomul gastric cu celule mari. Eradicarea infecției produce remisiuni de durată la aproximativ 50% dintre pacienții cu limfom MALT gastric. Limfoamele MALT cu alte localizări se asociază fie cu infecții (anexe oculare, *Chlamydia psittaci*; intestin subțire, *Campylobacter jejuni*; piele, *Borrelia*), fie cu autoimunitatea (glande salivare, sindromul Sjögren; glanda tiroidă, tiroidita Hashimoto).

Imunodeficiențele ereditare sau dobândite, ca și bolile autoimune, predispun individul la a dezvolta un limfom. Limfoamele sunt de 17 ori mai frecvente la pacienții infectați cu HIV fastă de restul populației; au incidență mai crescută la agricultori și la cei care manevrează carne; boala Hodgkin este mai frecventă la muncitorii care prelucrează lemnul.

DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE

Biopsia excizională este procedura standard de diagnostic; trebuie obținut țesut adecvat, care va fi supus următoarelor tipuri de studii: (1) microscopie optică pentru a deosebi patternul de creștere și trăsăturile morfologice ale celulelor maligne; (2) citometrie în flux pentru evaluarea imunofenotipului; și (3) studii de genetică (citogenetice, extracție de ADN). Aspirația pe ac de țesut ganglionar sau extraganglionar nu este o procedură diagnostică adecvată. Diagnosticul de leucemie și stadializarea limfoamelor necesită biopsii bilaterale din măduva osoasă a crestelor iliace. Diagnosticul diferențial al adenopatiei este analizat în Cap. 50.

Stadializarea se face în funcție de diagnostic. În leucemia acută, numărul de blaști în sângele periferic este foarte important în evaluarea prognosticului. În leucemia cronică, pentru evaluarea prognosticului sunt necesare: numărul de eritrocite și numărul de trombocite din sângele periferic. Limfoamele non-Hodgkin au cinci factori clinici de prognostic; limfoamele indolente și agresive au

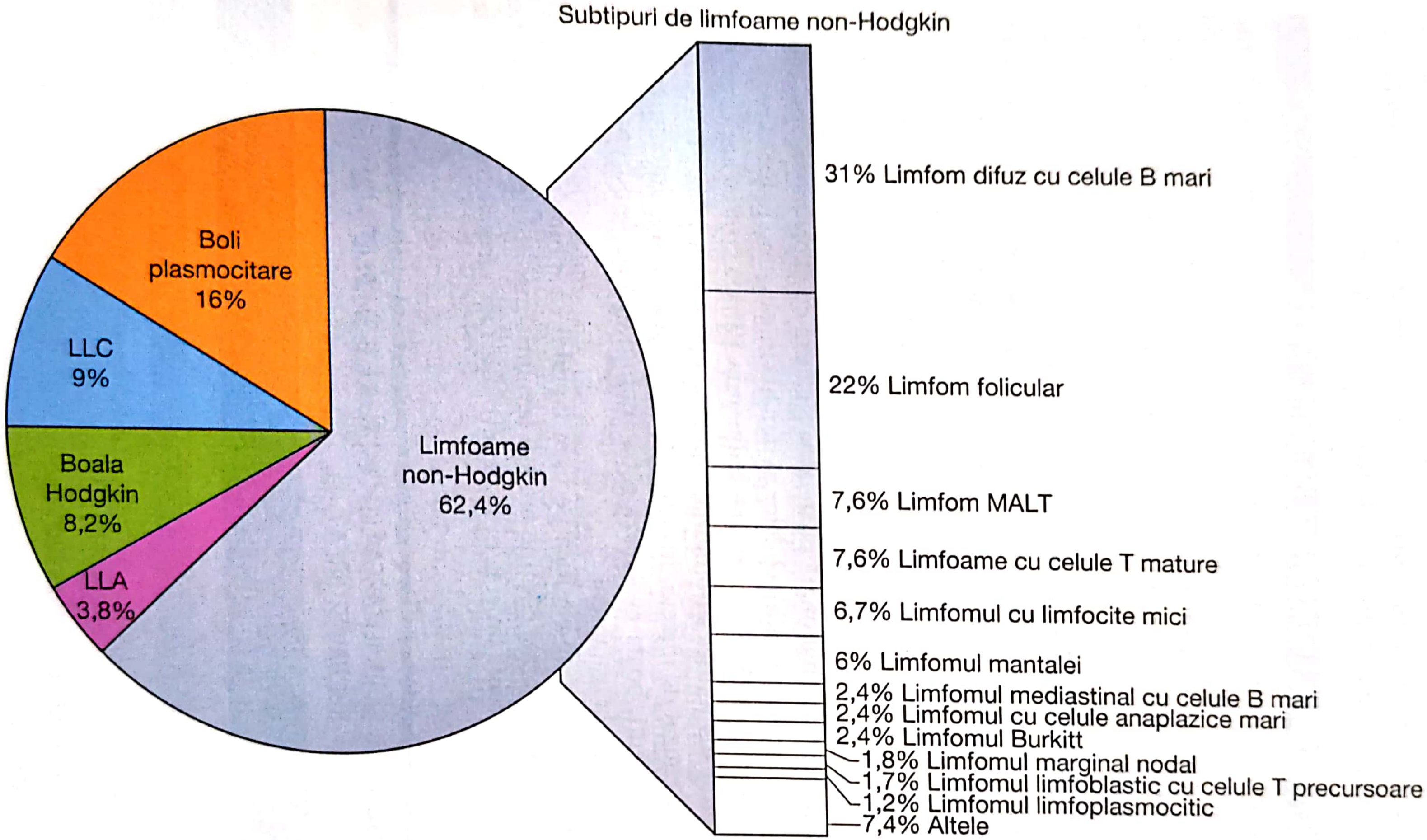


FIGURA 73-1 Frecvența relativă a afecțiunilor maligne ale celulelor limfoide. LLA, leucemie limfocitară acută; LLC, leucemie limfocitară cronică; MALT, țesut limfoid asociat mucoasei.

doar trei dintre acestea: stadiu avansat, lactat dehidrogenază (LDH) crescută și vârstă > 60 de ani. În limfomul folicular, ultimii doi factori sunt Hb < 120 g/L (< 12 g/dL) și mai mult de patru ganglioni limfatici implicați. În cazul limfomului agresiv, mai mult de o localizare extraganglionară și statusul performanțelor prezic evoluția. În mielom, nivelurile serice ale paraproteinelor, ale creatininei și ale β_2-microglobulinelor prezic perioada de supraviețuire.

LIMFOMUL/LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

Cele mai multe dintre aceste afecțiuni au o evoluție naturală măsurată în ani. (Leucemia prolimfocitică este foarte rară și poate fi foarte agresivă). Leucemia limfocitară cronică este cea mai frecventă dintre afecțiunile acestui grup (aproximativ 15 000 de cazuri pe an în SUA) și cea mai frecventă leucemie în statele occidentale.

LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

De obicei se prezintă cu limfocitoză asimptomatică la pacienții cu vârsta > 60 de ani. Celula malignă este celula B CD5 +, care arată ca un limfocit mic, normal. Trisomia 12 este cea mai comună anomalie genetică. Prognosticul este legat de stadiu, care este determinat în principal de gradul în care celulele tumorale elimină elementele hematopoietice normale din măduva osoasă (Tabelul 73-2). Celulele pot infiltra ganglionii limfatici și splina, ca și măduva hematopoietică. Implicarea ganglionară poate avea legătură cu exprimarea unei molecule de adeziune care permite celulelor să rămână în ganglion în loc să recircule. Adesea, pacienții prezintă hipogamaglobulinemie. Până la 20% au anticorpi care produc anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie sau aplazie eritrocitară. Decesul este cauzat de infecții, insuficiență medulară sau boli intercurente. La 5% dintre pacienți, boala evoluează către limfom agresiv (sindrom Richter), care este refractar la tratament.

Subtipurile de LLC se clasifică pe baza faptului că imunoglobulina exprimată de celulele tumorale conține mutații (evoluție mai indolentă, prognostic bun) sau reține secvența liniei germinale (evoluție mai agresivă, răspuns slab la

TABELUL 73-2 STADIALIZAREA LLC CU CELULE B ȘI RELAȚIA CU SUPRAVIEȚUIREA

Stadiul	Manifestări clinice	Supraviețuire medie, ani
RAI		
0	Limfocitoză	12
I	Limfocitoză + adenopatie	9
II	Limfocitoză + splenomegalie	7
III	Anemie	1-2
IV	Trombocitopenie	1-2
BINET		
A	Fără anemie/trombocitopenie <3 sedii implicate	>10
B	Fără anemie/trombocitopenie > 3 sedii implicate	5
C	Anemie și/sau trombocitopenie	2

terapie). Metodele pentru diferențierea celor două subtipuri clinice nu sunt bine definite; tumorile CD38+ au un prognostic mai prost. Expresia lui ZAP-70, o tirozin kinază intracelulară prezentă în mod normal în celulele T și exprimată aberant în aproximativ 45% dintre cazurile de LLC, poate fi o cale mai bună pentru definirea subgrupurilor de prognostic. Cazurile ZAP-70 pozitive au nevoie de tratament în aproximativ 3-4 ani de la diagnostic; cazurile ZAP-70 negative nu necesită de obicei tratament 8-11 ani.

TRATAMENT **Leucemia limfocitară cronică**

În general, tratamentul de susținere este administrat până în momentul apariției anemiei sau a trombocitopeniei. În acest moment, se recomandă teste pentru a evalua cauza anemiei sau a trombocitopeniei. Scăderea numărului de eritrocite și/sau a numărului de trombocite din cauza distrugerii periferice se poate trata prin splenectomie sau glucocorticoizi fără terapie citotoxică în majoritatea cazurilor. Tratamentul citotoxic se recomandă dacă mecanismul este înlocuirea medulară. Fludarabina, 25 (mg/m^2)/zi i.v. x 5 zile la fiecare 4 săptămâni, induce răspunsul la aproximativ 75% dintre pacienți, acesta fiind complet la 50%. Rituximab (375-500 mg/m^2 în ziua 1), fludarabină (25 mg/m^2 în zilele 2-4 ciclul 1 și 1-3 în ciclurile următoare) plus ciclofosfamidă (250 mg/m^2 cu fludarabină) induc răspuns complet la aproape 70% dintre pacienți, dar această schemă se asociază cu mielotoxicitate semnificativă. Glucocorticoizii cresc riscul de infecție fără a avea beneficii antitumorale substanțiale. Imunoglobulinele i.v. (IVIg) administrate o dată pe lună reduc semnificativ riscul de infecții grave, dar sunt scumpe și rezervate de obicei pacienților care prezintă astfel de infecții. Agenții alchilanți sunt și ei activi împotriva tumorii. Intenția terapeutică este paliativă la majoritatea pacienților. Pacienții tineri pot fi candidați pentru tratamentul cu doze mari și transplant de celule hematopoietice autologe sau alogenice; s-a observat supraviețuirea pe termen lung fără boală. Minitransplantul, în care tratamentul preparator este imunosupresiv, dar nu mieloblastic, poate fi mai puțin toxic și la fel de activ sau chiar mai activ în tratamentul bolii decât terapia cu doze înalte. Anticorpii monoclonali alemtuzumab (anti-CD52) și rituximab (anti-CD20) sunt de asemenea activi ca agenți unici.

Vezi Cap. 110 și e21 în HPIM-18 pentru informații despre afecțiuni mai rare.

LIMFOAMELE INDOLENTE

Aceste entități au un istoric natural măsurat în ani. Supraviețuirea medie este de 10 ani. Limfomul folicular este cel mai frecvent din această categorie, reprezentând aproximativ o treime dintre toate afecțiunile maligne ale celulelor limfoide.

LIMFOMUL FOLICULAR

De obicei se prezintă cu limfadenopatie periferică nedureroasă, adeseori implicând mai multe grupe ganglionare. „Simptomele de tip B“ (febră, transpirații, pierdere ponderală) apar la 10% dintre pacienți, mai rar față de cei cu boală Hodgkin. Ganglionii variază în dimensiuni o perioadă lungă înainte ca pacientul să solicite asistență medicală. Vârsta medie de apariție este 55 de

ani. În momentul diagnosticului, boala este extinsă la 85% dintre pacienți. Cele mai frecvent implicate localizări extraganglionare sunt splina și măduva osoasă.

Tumora prezintă un pattern de creștere modulară sau foliculară reflectând originea central-foliculară a celulelor maligne. Translocația t (14; 18) este prezentă la 85% dintre cazuri, determinând supraexpresia bcl-2, o proteină implicată în prevenția morții celulare programate. Celulele B central-foliculare normale suferă mutații active în regiunile imunoglobulinice variabile, în efortul de a genera anticorpi cu afinitate înaltă pentru antigenul selectat. Celulele limfomului folicular prezintă, de asemenea, o rată înaltă de mutații care duc la acumularea de anomalii genetice. În timp, limfoamele foliculare dobândesc anomalii genetic adiționale (de exemplu, mutație p53) care accelerează creșterea și determină „conversia" în limfomul difuz cu celule B mari, care este frecvent refractar la tratament. Majoritatea pacienților cu limfom folicular au suferit progresie histologică. Această transformare apare la aproximativ 7% dintre pacienți, anual, și este cauzată de boală, nu de tratament.

TRATAMENT Limfom folicular

Doar 15% dintre pacienți au boală localizată, majoritatea dintre aceștia vindecându-se prin radioterapie. Cu toate că multe forme de tratament induc regresia tumorii la pacienții aflați în stadii avansate de boală, nu este clar faptul că tratamentul, oricare ar fi el, modifică evoluția naturală a bolii. Orice abordare este considerată adecvată: niciun tratament, agent alchilant unic, analogi nucleozidici (fludarabină, cladribină), chimioterapie combinată, radioterapie și agenți biologici [interferon (IFN) α, anticorpi monoclonali cum ar fi rituximab (anti-CD20)]. Mai mult de 90% dintre pacienți răspund la tratament; dintre cei tratați în mod agresiv, răspunsul complet apare la aproximativ 50-75%. Durata medie a remisiei la pacienții tratați cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (CHOP) + rituximab depășește 6 ani. Experimental, pacienții tineri pot fi tratați cu terapie în doze mari și celule stem hematopoietice autologe sau minitransplant. Nu este clar încă dacă acest tratament este curativ. Radioimunoterapia cu izotopi ghidați de anticorpi anti-CD20 (ibritumomab tiuxetan, In-111; tositumomab, I-131) poate produce un răspuns durabil. Chimioterapia combinată, asociată sau nu cu menținerea cu IFN poate prelungi supraviețuirea și poate întârzia și preveni progresia histologică în special la pacienții cu caracteristici prognostice grave. Remisia pare să dureze mai mult în cazul tratamentului chimioterapic asociat cu rituximab; unele cercetări sugerează că remisiile mai lungi duc la îmbunătățirea supraviețuirii.

Vezi Cap. 110 și e21 în HPIM-18 pentru informații despre alte tipuri de limfoame indolente.

LIMFOAME AGRESIVE

Un număr mare de entități patologice au o evoluție naturală agresivă; fără tratament, supraviețuirea medie este de 6 luni și aproape toți pacienții netratați decedează în maxim 12 luni. Pacienții se pot prezenta cu adenopatie asimptomatică sau simptome determinate de interesarea oricărui sediu ganglionar sau extraganglionar: implicarea mediastinală poate produce sindrom de venă cavă superioară sau tamponadă pericardică; ganglionii retroperitoneali pot obtura

ureterele; masele abdominale pot produce durere, ascită, obstrucție sau perforație GI; implicarea sistemului nervos central (SNC) poate produce stare de confuzie, semne de afectare a nervilor cranieni, cefalee, confuzii şi/sau compresia măduvei spinării; implicarea oaselor poate produce dureri sau fracturi patologice. Aproximativ 45% dintre pacienţi prezintă simptome tip B.

Limfomul difuz cu celule B mari este cel mai comun diagnostic histologic din grupul limfoamelor agresive, reprezentând 35-45% dintre toate limfoamele. Limfoamele agresive în totalitate reprezintă aproximativ 60% dintre toate tumorile limfoide. Circa 85% dintre limfoamele agresive sunt cu celule B mature; 15% sunt derivate din celule T periferice (posttimice).

ABORDAREA PACIENTULUI Limfoame agresive

Biopsia diagnostică este esenţială. Abordarea pacientului este ghidată de simptome şi de patternurile cunoscute ale bolii. La pacienţii care prezintă implicarea inelului Waldeyer, trebuie efectuată o evaluare foarte atentă a tractului GI. La pacienţii care au implicare osoasă sau a măduvei hematopoietice se efectuează o puncţie lombară pentru a evalua interesarea meningelui cerebral.

TRATAMENT Limfoame agresive

Limfoamele agresive localizate se tratează de obicei cu patru cicluri de chimioterapie combinată CHOP + radioterapia câmpului implicat. Aproximativ 85% dintre aceşti pacienţi se vindecă. Combinaţia CHOP + rituximab pare să fie mai eficientă decât CHOP + radioterapie. Tratamentul specific utilizat pentru pacienţii cu boală mai avansată este controversat. Pentru stadiul avansat al bolii, tratamentul de elecţie constă în şase cicluri de CHOP + rituximab. Rezultatul este influenţat de tumoră (nivelul LDH, stadiu şi numărul localizărilor extranodale) şi de rezerva fiziologică (de obicei măsurată prin vârstă şi statusul Karnofsky) (Tabelul 73-3). Asocierea CHOP + rituximab vindecă aproximativ 2/3 dintre pacienţi. Utilizarea unei scheme terapeutice pentru chimioterapie cu doză înaltă secvenţială la pacienţii cu boală cu risc intermediar înalt şi cu risc înalt a produs prelungirea supravieţuirii pe termen lung la aproximativ 75% dintre pacienţi în anumite instituţii. Alte studii nu au putut confirma rolul terapiei cu doze înalte.

Aproximativ 30-45% dintre pacienţii care nu s-au vindecat în urma combinaţiei standard de chimioterapice iniţiale pot fi salvaţi cu terapii cu doze înalte şi transplant de celule stem autologe.

Abordări specializate sunt necesare pentru acele limfoame care implică anumite localizări (de exemplu, SNC, stomac) sau în unele circumstanţe clinice complicate (de exemplu, boli supraadăugate, SIDA). Limfoamele care apar la pacienţii cu imunodepresie de cauză iatrogenă pot regresa când medicaţia imunosupresivă este oprită. Limfoamele care apar după un transplant alogenic de măduvă hematopoietică pot regresa dacă li se perfuzează leucocite de la un donor. Pacienţii care prezintă un limfom agresiv, care creşte rapid în volum, pot prezenta sindromul lizei tumorale în timpul tratamentului (Cap. 27); măsurile profilactice (hidratarea, alcalinizarea urinei, alopurinolul, rasburicase) pot salva viaţa pacientului.

TABELUL 73-3 INDEXUL INTERNAȚIONAL DE PROGNOSTIC PENTRU LNH

Cinci factori clinici de risc:	
Vârsta ≥ 60 de ani	
Nivelul crescut al lactat dehidrogenazei serice	
Criterii de performanță ≥ 2 (ECOG) sau ≤ 70 (Karnofsky)	
Stadiul III și IV Ann Arbor	
> un loc cu interesare extranodală	
Pacienților li se atribuie un număr pentru fiecare factor de risc pe care îl are	
Pacienții sunt grupați diferit pe baza tipului de limfom	
Pentru limfomul difuz cu celule B.	
0,1 factor = risc redus	35% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 73%
2 factori = risc intermediar redus	27% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 51%
3 factori = risc înalt-intermediar	22% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 43%
4, 5 factori = risc înalt	16% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 26%
Pentru limfomul difuz cu celule B mari, tratat cu R-CHOP	
0 factori = foarte bine	10% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 94%
1, 2 factori = bine	45% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 79%
3, 4, 5 = prost	45% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 55%

Abrevieri: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison.

LIMFOMUL/LEUCEMIA LIMFOIDĂ ACUTĂ

LEUCEMIA LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ ȘI LIMFOMUL LIMFOBLASTIC

Sunt mai frecvente la copil față de adult (aproximativ 6000 de cazuri/an). Majoritatea cazurilor au celule tumorale care par a avea origine timică și prezintă mase mediastinale. De obicei, pacienții se prezintă cu semne de insuficiență medulară recent instalate (paloare, oboseală, sângerări, febră, infecții). Hepato- și adenomegalia sunt frecvente. Bărbații pot prezenta hipertrofie testiculară, care reflectă implicarea leucemică. Interesarea meningeală poate fi prezentă la momentul diagnosticării, dar poate apărea și mai târziu. Pot apărea: nivel crescut al LDH-ului, hiponatremie și hipokaliemie, alături de anemie, trombocitopenie și număr crescut de blaști în sângele periferic. Celulele leucemice sunt frecvent FAB-tip L2 la adult față de copil, la care mai frecvente sunt cele L1. Diagnosticul de leucemie necesită cel puțin 20% limfoblaști în măduva osoasă. Prognosticul este influențat de numărul crescut de leucocite, vârsta > 35 de ani și prezența translocațiilor t(9; 22), t(1; 19) și t(4; 11). Expresia HOX11 identifică un subtip mai favorabil de leucemie limfoblastică acută cu celule T.

TRATAMENT **Leucemia limfoblastică acută și limfomul limfoblastic**

Tratamentul de succes necesită faza de inducție intensă, profilaxie SNC și chimioterapie de menținere extinsă pe aproximativ doi ani. Medicamentele în mod particular eficiente sunt vincristina, L-asparaginaza, citarabina,

daunorubicina și prednisonul. Metotrexatul administrat intrarectal sau sistemic (în doze mari) este eficient în profilaxia SNC. Se poate obține supraviețuirea pe termen lung a 60-65% dintre pacienți. Rolul și momentul efectuării transplantului de măduvă osoasă în terapia primară sunt încă în dezbatere, dar până la 30% dintre pacienții care prezintă recăderi pot fi vindecați prin transplant de salvare.

LIMFOMUL BURKITT/LEUCEMIA

Este mai frecvent la copil; se asociază cu translocații care implică gena *c-myc* de pe cromozomul 8, rearanjând genele în lanț greu sau ușor pentru imunoglobuline. De obicei, pacienții prezintă boală diseminată cu mase abdominale mari, hepatomegalie și adenopatie. Dacă predomină tabloul leucemic, este clasificat ca FAB L3.

TRATAMENT Limfomul Burkitt/leucemia

Rezecția maselor abdominale largi îmbunătățesc rezultatele tratamentului. Schemele agresive care includ vincristină, ciclofosfamidă, 6-mercaptopurină, doxorubicină și prednison sunt active. Schemele cele mai eficiente sunt CODOX-M și BFM. Vindecarea se obține în 50-60% dintre cazuri. Necesitatea terapiei de menținere nu a fost încă demonstrată. Profilaxia sindromului de liză tumorală este important (Cap. 27).

LEUCEMIA/LIMFOMUL CU CELULE T AL ADULTULUI (ATL)

Este o afecțiune foarte rară; doar o mică fracțiune (aproximativ 2%) dintre persoanele infectate cu HTLV-1 vor face boala. Unii pacienți infectați cu HTLV-1 dezvoltă paraplegie spastică prin afectarea măduvei spinării, fără a prezenta cancer. Sindromul clinic caracteristic al ATL include leucocitoză fără anemie severă sau trombocitopenie, infiltrație cutanată, hepatomegalie, infiltrate pulmonare, afectare meningeală și infecții oportuniste. Celulele tumorale sunt celule T CD4+ cu nuclei în formă de floare sau copită despicată. Hipercalcemia apare la aproape toți pacienții și este legată de citokinele produse de celulele tumorale.

TRATAMENT Leucemia/limfomul cu celule T al adultului

Tratamentul agresiv se asociază cu toxicitatea gravă, legată de imunodeficiența subiacentă. Glucocorticoizii ameliorează hipercalcemia. Tumora răspunde la terapie, dar răspunsul este de scurtă durată. La unii pacienți, tratamentul cu zidovudină și IFN este paliativ.

BOLILE PLASMOCITARE

Semnul distinctiv al acestor afecțiuni este producerea de fragmente sau molecule de imunoglobuline din celulele plasmatice anormale. Molecula intactă de imunoglobulină, sau lanțul ușor sau lanțul greu produs de clona anormală plasmocitului, este detectabilă în ser și/sau urină și se numește component

M (de la monoclonal). La un anumit pacient, cantitatea de component M în sânge reflectă amploarea tumorii. La unii pacienți, prezența unui lanț ușor clonal în urină (proteina Bence Jones) este singurul produs tumoral detectabil. Componentul M poate fi prezent la pacienții cu alte tumori limfoide, cancere nelimfoide și afecțiuni necanceroase (ciroză, sarcoidoză, infestații parazitare și boli autoimune).

MIELOMUL MULTIPLU

Reprezintă o proliferare malignă a plasmocitelor în măduva hematopoietică (de notat că nu în ganglionii limfatici). În fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 22 000 de cazuri noi. Manifestările clinice sunt determinate de expansiunea tumorală, acțiunile locale și la distanță ale produșilor tumorali și răspunsul organismului gazdă. Aproximativ 70% dintre pacienți prezintă dureri osoase, de obicei la nivelul coastelor și lombar, precipitate de mișcare. Leziunile osoase sunt multiple, litice și rareori însoțite de un răspuns osteoblastic. Astfel, scanarea osoasă este mai puțin utilă decât radiografia. Producerea de citokine activatoare ale osteoclastelor de către celulele tumorale determină mobilizarea substanțială a calciului, hipercalcemie și simptome legate de aceasta. Scăderea sintezei și catabolismul crescut al imunoglobulinelor normale determină hipogamaglobulinemie, iar produșii tumorali slab definiți inhibă mobilitatea granulocitelor. Aceste modificări creează susceptibilitate la infecții bacteriene, în special cu pneumococ, *Klebsiella pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*, care afectează plămânii, și *Escherichia coli* și alți germeni Gram-negativi, care afectează tractul urinar. 75% dintre pacienți vor dezvolta o infecție semnificativă în cursul bolii. Insuficiența renală apare la circa 25% dintre pacienți; patogeneza acesteia este multifactorială – hipercalcemie, infecții, efecte toxice ale lanțurilor ușoare, nefropatie urică, deshidratare. Simptomele neurologice sunt rezultatul hipervâscozității, al crioglobulinelor și, rareori, al depozitării de amiloid la nivelul nervilor. Anemia apare la circa 80% dintre pacienții legată de mieloftizie și inhibiția eritropoiezei de către produșii tumorali. Tulburările de coagulare pot determina hemoragii.

Diagnostic

Triada clasică a mielomului multiplu este: plasmocitoza medulară (> 10%), leziuni litice osoase și prezența componentului M în ser și/sau urină. Gamopatia monoclonală cu semnificație incertă [monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS)] este mult mai frecventă decât mielomul, afectând aproximativ 6% dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani; în general, MGUS se asociază cu: nivel al componentului M < 20 g/L, nivel seric scăzut de β_2-microglobuline, plasmocitoză medulară sub 10% și fără leziuni osoase. Riscul pe termen lung de progresie a MGUS la mielom este de aproximativ 25%.

Stadializare

Stadiul bolii influențează supraviețuirea (Tabel 73-4).

TRATAMENT Mielom multiplu

Aproximativ 10% dintre pacienții cu mielom multiplu au o evoluție foarte lentă și nu necesită tratament până când nivelul paraproteinelor ajunge la 50 g/L sau boala progresează. Pacienții cu plasmocitom solitar și cei cu plasmocitom extramedular sunt de obicei tratați cu radioterapie locală. Terapia suportivă include tratamentul precoce al infecțiilor; controlul hipercalcemiei cu glucocorticoizi:

TABELUL 73-4 SISTEMUL DE STADIALIZARE A MIELOMULUI

Sistemul de stadializare Durie-Salmon

Stadiu	Criterii	Amploarea estimată a tumorii, $\times 10^{12}$ celule/m^2
I	Toate criteriile următoare: 1. Hemoglobină > 100 g/L (> 10 g/dL) 2. Calciu seric < 3 mmol/L (< 12 mg/dL) 3. Radiografii osoase normale sau leziuni solitare 4. Producție scăzută de component M a. Nivelul IgG < 50 g/L (< 5 g/dL) b. Nivelul IgA < 30 g/L (< 3 g/dL) c. Lanțuri ușoare urinare < 4 g/24 h	< 0,6 (scăzut)
II	Fie I, fie III	0,6–1,20 (intermediar)
III	Una sau mai multe dintre următoarele: 1. Hemoglobină <85 g/L (<8,5 g/dL) 2. Calciu seric >3 mmol/L (>12 mg/dL) 3. Leziuni osoase litice grave 4. Producție mare de component M a. IgG >70 g/L (>7 g/dL) b. IgA >50 g/L (>5 g/dL) c. Lanțuri uriașe ușoare >12 g/24 h	>1,20 (crescut)

Nivel	Stadiu	Supraviețuire medie (luni)
Subclasificare pe baza creatininei serice		
A <177 μmol/L (<2 mg/dL)	IA	61
B >177 μmol/L (>2 mg/dL)	IIA, B	55
	IIIA	30
	IIIB	15
Sistemul internațional de stadializare		
β_2M <3,5, alb ≥3,5	I (28%)	62
β_2M <3,5, alb <3,5 *or* β_2M = 3,5-5,5	II (39%)	44
β_2M >5,5	III (33%)	29

Notă: β_2M, microglobuline serice β_2 în mg/L; alb, albumină serică în g/dL; (≠) procentul de pacienți prezent la fiecare stadiu.

hidratare și natriureză; administrarea cronică de bifosfonați pentru a antagoniza distrugerea scheletului; profilaxia nefropatiei urice și a deshidratării.

Terapia care vizează tumora este de obicei paliativă. Tratamentul inițial este de obicei una dintre numeroasele abordări, fie terapie cu doze înalte, fie transplantul de celule stem autologe. Pentru candidații la transplant (se vor evita agenții alchilanți): talidomida 400 mg/zi p.o. sau 200 mg x 4/zi, plus dexametazonă 40 mg/zi, în zilele 1-4 ale fiecărei luni, cu sau fără bortezomib sau chimioterapie, de exemplu, doxorubicină lipozomală. În cazul pacienților la care nu este recomandat transplantul: melfalan 8 mg/m^2 p.o., 4-7 zile la fiecare 4-6 săptămâni, plus prednison. Aproximativ 60% dintre pacienți prezintă o ameliorare semnificativă a simptomatologiei plus un declin cu 75% al componentului M. De asemenea, bortezomibul pare să îmbunătățească rata de răspuns la melfalan. Abordările experimentale constând în doze mari de melfalan administrate secvențional plus două transplanturi succesive de celule stem autologe au condus la răspunsuri complete la aproximativ 50% dintre pacienții cu vârsta peste 65 de ani. Este necesară urmărirea pe termen lung pentru a vedea dacă perioada de supraviețuire se îmbunătățește. Pacienții tratați paliativ au în general o evoluție cronică 2-5 ani, urmată de o accelerare caracterizată prin infiltrație de organ cu celule mielomatoase și insuficiență medulară. Un tratament mai agresiv poate produce o supraviețuire medie de 6 ani. Noile abordări includ bortezomib 1,3 mg/m^2 în zilele 1, 4, 8 și 11 la fiecare trei săptămâni, adeseori în asociere cu dexometazonă, vincristină și/sau doxarubicină lipozomală. De asemenea, lenalidomidul este activ și utilizat în special în tratamentul de menținere.

BOALA HODGKIN

În fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 9000 de cazuri noi de boală Hodgkin (BH). BH este o afecțiune tumorală caracterizată prin prezența de celule Reed-Sternberg, celule aneuploide care de obicei exprimă antigenele CD15 și CD30, dar și alți markeri ai limfocitelor B și T. Majoritatea tumorilor sunt derivate din leucocitele B, genele imunoglobulinelor fiind rearanjate, dar nu exprimate. Cele mai multe celule dintr-un ganglion hipertrofiat sunt celule limfoide, plasmocite, monocite și eozinofile. Etiologia este necunoscută, dar incidența la gemeni identici este de 99 de ori mai mare față de concordanța așteptată, sugerând o susceptibilitate genetică. Distribuția subtipurilor histologice este: 75% scleroză nodulară, 20% celularitate mixtă, 5% cu predominanță limfocitară și cu depleție limfocitară.

Manifestări clinice

De obicei pacientul se prezintă cu hipertrofie ganglionară asimptomatică sau cu adenopatie asociată cu febră, transpirații nocturne, scădere ponderală și, uneori, prurit. Adenopatia mediastinală (obișnuită în BH sclerozantă nodulară) determină tuse. Extensia bolii are tendința să se producă la grupurile ganglionare învecinate. Uneori simptomele de prezentare pot fi legate de obstrucția venei cave superioare sau de compresia măduvei spinării. Implicarea măduvei hematopoietice sau a ficatului este rară.

Diagnostic diferențial

- Infecții: mononucleoză, sindroame virale, *Toxoplasma*, *Histoplasma*, tuberculoza primară.

- Alte malignități: în special cancerele de cap și de gât.
- Sarcoidoza – adenopatie mediastinală și hilară.

Anomalii imunologice și hematologice

- Defecte ale imunității mediate celular (se mențin chiar după tratamentul eficient al limfomului); anergie cutanată; scăderea producției de anticorp împotriva antigenelor capsulare ale pneumococului și *Haemophilus*.
- Anemie; viteza de sedimentare a eritrocitelor crescută; reacție leucemoidă; eozinofilie; limfocitopenie; fibroză și granuloame la nivelul măduvei hematopoietice.

Stadializare

Clasificarea Ann Arbor este descrisă în Tabelul 73-5. Boala este stadializată pe baza examenului fizic, a radiografiei toracice, a CT-ului toracoabdominal, a biopsiei de măduvă osoasă, a ecografiei și a limfangiogramei. Laparotomia de stadializare se utilizează în special pentru a evalua splina, dacă pacientul prezintă boala în stadiu incipient și este luată în considerare radioterapia. Dacă pacientul primește chimioterapie, nu este necesară stadializarea patologică.

TABELUL 73-5 STADIALIZAREA ANN ARBOR PENTRU BOALA HODGKIN

Stadiu	Definiție
I	Implicarea unui singur grup ganglionar sau structură limfoidă (de exemplu, splină, timus, inel Waldeyer)
II	Implicare a două sau mai multe grupe ganglionare de aceeași parte a diafragmului (mediastinul este considerat localizare unică; ganglionii limfatici hilari trebuie considerați „lateralizați" și când sunt implicate ambele localizări, se consideră stadiul II)
III	Interesarea grupelor ganglionare sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului
III_1	Implicarea subdiafragmatică este limitată la splină, ganglionii din hilul splenic, ganglionii celiaci sau portali
III_2	Interesarea subdiafragmatică include ganglionii paraaortici, iliaci sau mezenterici plus structurile din stadiul III_1
IV	Interesarea țesuturilor extraganglionare, notate cu E
	Mai mult decât un depozit extraganglionar în orice localizare
	Orice interesare a ficatului sau a măduvei hematopoietice
A	Fără simptome generale
B	Scădere ponderală neexplicată cu > 10% în ultimele 6 luni care preced prima internare
	Febră neexplicată, persistentă sau recurentă > 38°C în lunile anterioare
	Transpirații nocturne abundente, recurente în lunile anterioare
E	Interesare localizată, solitară a țesutului extralimfatic, cu excepția ficatului sau a măduvei hematopoietice

TRATAMENT **Boala Hodgkin**

Aproximativ 85% dintre pacienţii cu boală Hodgkin se vindecă. Tratamentul trebuie efectuat de medici cu experienţă în spitale cu facilităţi adecvate. Majoritatea pacienţilor sunt stadializaţi clinic şi trataţi cu chimioterapice singure sau beneficiază de tratamente combinate. În cazul bolii localizate, tratamentul recomandat este radioterapia. Pentru stadiul II de boală se recomandă fie două sau patru cicluri de ABVD plus radioterapia câmpului implicat sau Stanford V, un program combinat utilizând doze scăzute de chimioterapie. Pacienţii cu stadiul III sau IV de boală primesc şase cicluri de chimioterapie combinată, de obicei ABVD. Pacienţii cu BH în oricare dintre stadii, asociată cu masa mediastinală de mari dimensiuni (mai mare de o treime din cel mai mare diametru toracic) trebuie să primească tratament combinat MOPP/ABVD sau MOPP/ABV hibrid urmat de radioterapie „în manta". (Radioterapia plus ABVD este o schemă de tratament prea toxică pentru plămâni). O tomografie cu emisie de pozitron, persistent pozitivă la mijlocul tratamentului, poate fi un indicator al riscului de recidivă, fiind necesară terapie adiţională. Aproximativ 50% (sau mai mulţi) dintre pacienţii care nu se vindecă în urma tratamentului iniţial pot fi salvaţi cu tratament cu doze înalte şi transplant cu celule stem autologe. Medicamentul brentuximab vedotin, un medicament anti-CD30 este eficient la pacienţii cu recidivă după transplant.

În urma monitorizării pe termen lung a devenit evident că mulţi pacienţi mor mai degrabă din cauza toxicităţii tardive a radioterapiei (infarct miocardic, accident vascular cerebral, cancere secundare) decât din cauza BH. Este posibilă evitarea expunerii la radiaţii prin utilizarea chimioterapiei atât în stadiile incipiente, cât şi în cele tardive ale bolii.

Pentru mai multe informaţii, vezi Longo D. L.: Malignancies of Lymphoid Cells, cap. 110, p. 919; Munshi N. C. şi colab.: Plasma Cell Disorders, cap. 111, p. 936 în HPIM-18.

CAPITOLUL 74
Cancere cutanate

MELANOMUL MALIGN

Este cel mai periculos tip de cancer cutanat; are potenţial metastatic înalt; în caz de metastaze, prognosticul este nefavorabil.

Incidenţă

În anul 2011 în SUA s-au diagnosticat 76 250 de noi cazuri de melanom, cauzând 9180 de decese.

Factori de risc (Tabelul 74-1)

Ten deschis, expunere la soare, istoric familial de melanom, sindromul nevilor displazici (boală autozomal dominantă, cu nevi multipli cu aspect diferit şi melanom cutanat, asociat cu deleţie 9p) şi prezenţa unui nev congenital gigantic. Persoanele de culoare au o incidenţă scăzută de apariţie a melanomului.

TABELUL 74-1 FACTORII ASOCIAȚI CU RISC CRESCUT DE MELANOM

Nevi pe toată suprafața corporală (număr crescut = risc crescut)
Istoric familial sau personal
Nevi displazici
Piele/păr/ochi deschiși la culoare
Capacitate slabă de bronzare
Pistrui
Expunere la UV/arsuri solare
Mutații *CDKN2A*
Variante *MC1R*

Profilaxie

Evitarea expunerii la soare scade riscul de melanom. Ecranantele solare nu și-au demonstrat eficiența.

Tipuri

1. *Melanom cu extensie superficială*: cel mai frecvent; debutează cu o fază de creștere radială inițială înainte de invazie.
2. *Melanom malign de tip lentigo*: faza de creștere radială înainte de invazie este foarte lungă; lentigo malign (pata melanică Hutchinson) este leziunea precursoare mai frecventă la vârstnici și în zonele expuse la soare (în special, fața).
3. *Melanom malign de tip lentiginos acral*: este mai frecvent la persoanele cu piele închisă la culoare; este localizat pe palme și plante, mucoase, subunghial, joncțiunile cutaneomucoase; este similar celui de tip lentigo malign, dar cu comportament biologic mai agresiv.
4. *Melanom malign nodular*: în general are un prognostic nefavorabil, din cauza creșterii invazive încă de la debut.

Biologie

Aproximativ 50% dintre melanoame sunt purtătoare ale unei mutații somatice în gena *BRAF*, adesea o substituție a valinei cu acidul glutamic la aminoacidul 600 (V600E). Mutația *N-ras* apare la aproximativ 20% dintre pacienți; numai câțiva dintre pacienți au mutații activatoare în *c-kit*. Aceste mutații sunt vizate de agenții terapeutici care par să aibă activitate antitumorală.

Manifestări clinice

În general sunt pigmenți (rareori amelanotici); culoarea leziunilor variază, cele mai frecvente fiind roșu, alb și/sau albastru, în plus față de maro și/sau negru. Se suspicionează melanomul în cazul unei leziuni cutanate cu diametrul > 6 mm, asimetrică, cu suprafață sau margini neregulate sau cu variații de culoare.

Prognostic

Prognosticul este bun în cazul leziunilor de dimensiuni mici fără evidența răspândirii metastatice; prognosticul este nefavorabil odată cu creșterea grosimii

leziunii sau în caz de extensie. În stadiul I şi II (tumoră primară fără extensie) supravieţuirea la 5 ani este de 85%; în cazul tumorilor de stadiul III (tumoră cu ganglioni regionali palpabili), supravieţuirea la 5 ani este de 50% când este implicat un singur ganglion şi de 15-20% când sunt interesaţi 4 sau mai mulţi ganglioni. În stadiul IV (boala diseminată) supravieţuirea la 5 ani este < 5%.

TRATAMENT **Melanom malign**

Diagnosticul precoce şi excizia locală pentru afecţiunea localizată sunt esenţiale; o limită de excizie de 1-2 cm este la fel de eficientă ca una de 4-5 cm şi de obicei nu necesită grefă de piele. Disecţia ganglionară regională electivă nu oferă niciun avantaj în supravieţuirea generală în comparaţie cu amânarea intervenţiei chirurgicale până la recidiva clinică. Pentru pacienţii cu melanom stadiul II se poate îmbunătăţi intervalul de supravieţuire cu terapie adjuvantă cu interferon – α, 3 milioane de unităţi de trei ori pe săptămână, 12-18 luni. Într-un studiu, pacienţii cu stadiul III de boală pot beneficia de tratament cu IFN, 20 de milioane de unităţi i.v. x 5, 4 săptămâni, 11 luni. Acest rezultat nu a fost confirmat de un al doilea studiu. Boala metastatică poate fi tratată cu chimio- sau imunoterapie. Vemurafenibul, 960 mg p.o. x 2/zi, induce răspuns la aproximativ 50% dintre pacienţii cu mutaţii *BRAF*. Supravieţuirea medie este de aproximativ 16 luni. Ipilimumabul, un anticorp anti-CTLA4, prelungeşte supravieţuirea cu aproximativ 4 luni. Dacarbazina (250 mg/m²/zi i.v. x 5 q3w) plus tamoxifen (20 mg/m²/zi p.o.) pot induce un răspuns parţial la 25% dintre pacienţi. IFN asociat cu interleukina 2 (IL-2) în dozele maxim tolerate determină răspunsuri parţiale la 15% dintre pacienţi. Rareori apare remisie pe termen lung în cazul IL-2. Temozolomida este un medicament cu administrare per os, înrudit cu dacarbazina, care are oarecare activitate. Poate trece bariera hemato-encefalică, pătrunzând în sistemul nervos central şi poate fi evaluat prin radioterapie pentru metastazele SNC. Nu există tratament curativ pentru boala metastatică. Vaccinurile şi terapiile celulare adoptive sunt în curs de testare.

CARCINOMUL BAZOCELULAR (CBC)

Este cea mai comună formă de cancer cutanat; este localizat cel mai frecvent pe zonele expuse la soare, în special faţă.

Factori de risc

Tenul de culoare deschisă, expunerea cronică la UV, expunerea la arsenic anorganic (de exemplu, soluţie Fowler sau insecticide ca verdele de Paris) sau la radiaţii ionizante.

Profilaxie

Evitarea expunerii la soare şi utilizarea de ecranante solare scad riscul.

Tipuri

Există cinci tipuri: noduloulcerativ (cel mai frecvent), superficial (se poate confunda cu eczema), pigmentat (poate fi interpretat eronat ca melanom malign), morfeiform (asemănător plăcii asociat cu telangiectazia – cel keratozic este mai agresiv) şi keratotic (carcinom scuamocelular).

Manifestări clinice

Aspectul clasic este asemănător unei perle cu margini laminate şi telangiectazii pe suprafaţă.

TRATAMENT **Carcinom bazocelular**

Îndepărtare locală cu electrodesicaţie şi chiuretaj, excizie, criochirurgie sau radioterapie; metastazele sunt rare, dar se pot extinde local. Extrem de rar cauzează decesul pacientului. Boala locală avansată sau cea metastatică răspund la vismodegib, un inhibitor al căii „hedgehog", adeseori activată în acest ţesut.

CARCINOMUL SCUAMOCELULAR (CSC)

Este mai rar decât CBC, dar este mai predispus la metastaze.

Factori de risc

Ten deschis la culoare, expunerea cronică la UV, arsuri sau alte cicatrici în antecedente, expunerea la arsenic anorganic sau la radiaţii ionizante.

Tipuri

Cel mai frecvent apare ca un nodul ulcerat sau eroziune superficială la nivel cutanat. Variantele sunt:

1. *Boala Browen*: placă sau pată eritematoasă, adesea cu o crustă; este noninvazivă şi implică doar epidermul sau apendicele epidermice (CSC in situ).
2. *Carcinom cicatriceal*: este sugerat de modificarea bruscă a unei cicatrici anterioare stabile, în special dacă apar ulceraţii sau un nodul.
3. *Carcinomul verucos* – cel mai frecvent apare pe plantă; are grad scăzut de metastazare, dar poate fi confundat cu o verucă comună.

Prezentare clinică

CSC se prezintă ca o papulă hiperkeratozică, nodul sau eroziune; nodulul se poate ulcera.

TRATAMENT **Carcinomul scuamocelular**

Modalităţile de tratament utilizate sunt reprezentate de excizie locală şi chirurgie micrografică Mohs; radioterapia se aplică doar în anumite cazuri. Metastazele sunt tratate cu radioterapie sau în combinaţie cu terapie biologică; acidul 13-*cis*-retinoic 1 mg/zi p.o. plus IFN 3 milioane de unităţi pe zi s.c. pot produce un răspuns la majoritatea pacienţilor.

Prognostic

Prognosticul este favorabil dacă CSC este secundar expunerii la UV şi mai puţin favorabil dacă apare în zonele protejate de soare sau asociat cu radiaţii ionizante.

Profilaxia cancerului cutanat

Majoritatea cancerelor cutanate sunt asociate cu expunerea la radiaţii solare. Trebuie încurajată evitarea expunerii la soare şi utilizarea formelor de protecţie solară.

Pentru mai multe informaţii, vezi Urba W. J. şi colab.: Cancer of the Skin, cap. 87, p. 723, în HPIM-18.

CAPITOLUL 75

Cancerele capului și ale gâtului

Carcinoamele epiteliale ale capului și ale gâtului au originea în suprafețele mucoase de la aceste niveluri (sinusuri, cavitatea bucală, nazofaringe, orofaringe, hipofaringe și laringe). De obicei, aceste tumori sunt de origine scuamoasă. Cancerul tiroidian este descris în Cap. 181.

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Aproximativ 52 000 de noi cazuri de astfel de cancere sunt diagnosticate anual în SUA, iar numărul deceselor este 12 000. În SUA, localizările cele mai frecvente sunt cavitatea bucală, orofaringele și laringele; în zona Mării Mediterane și Orientul Îndepărtat, cea mai frecventă localizare este nazofaringele. Factorii de risc sunt fumatul (inclusiv consumul de tutun fără fum) și consumul de alcool. Papillomavirusul uman (de obicei, tipurile 16 și 18) se asociază cu unele dintre aceste cancere.

FIZIOPATOLOGIE

Cancerul nazofaringian întâlnit în țările din Orientul Îndepărtat are histologie diferită, fiind un carcinom nediferențiat nekeratinizat, care conține limfocite infiltrative (*limfoepiteliom*) și etiologie distinctă (virusul Epstein-Barr). Carcinoamele scuamoase ale capului și ale gâtului se pot dezvolta din leziuni premaligne (eritroplazie, leucoplazie), iar gradul de diferențiere histologică influențează prognosticul. De obicei, pacienții cu cancere de cap sau de gât care supraviețuiesc vor dezvolta un cancer secundar al capului, al gâtului, pulmonar sau al esofagului, reflectând probabil expunerea mucoasei aerodigestive superioare la stimuli carcinogenici similari.

MODIFICĂRI GENETICE

Au fost identificate deleții cromozomiale și mutații în cromozomii 3p, 9p, 17p și 13q; de asemenea, au fost raportate mutații în p53. Ciclina D1 poate fi supraexprimată, ca și receptorul factorului de creștere epidermală.

MANIFESTĂRI CLINICE

Majoritatea cancerelor de cap și de gât apar după vârsta de 50 de ani. Manifestările variază în funcție de locul de origine a tumorii. Cancerul nazofaringian nu produce de obicei simptome decât tardiv în evoluție, când apar otita medie seroasă unilaterală, obstrucție nazală sau epistaxis. Carcinomul cavității bucale se prezintă ca o ulcerație nevindecabilă, uneori dureroasă. Tumorile orofaringiene au tipic debut tardiv, cu dureri de gât sau otalgii. Disfonia poate fi un simptom precoce al cancerului laringian. Rareori, pacientul se prezintă cu ganglioni limfatici cervicali sau supraclaviculari măriți, duri și nedureroși. Stadializarea se bazează pe dimensiunile tumorii primare și implicarea ganglionilor limfatici. Metastazele la distanță apar la < 10% dintre pacienți.

TRATAMENT Cancerele capului și ale gâtului

În general, pacienții cu cancer al capului sau al gâtului pot fi împărțiți în trei grupuri clinice: cei cu boală localizată, cei cu boală avansată local sau

regional şi cei cu recurenţă sau boală metastatică. Boala localizată apare la aproximativ o treime dintre pacienţi şi se tratează, cu intenţie curativă, chirurgical sau prin iradiere. Radioterapia este preferată în cancerul laringian localizat pentru a ne conserva funcţia organului; chirurgia este preferată în leziunile cavităţii orale. Supravieţuirea la 5 ani este 60-90%, recurenţele apărând mai frecvent în primii doi ani. *Boala avansată local* este cea mai comună prezentare (> 50%). Tratamentul combinat, utilizându-se chimioterapie de inducţie, apoi intervenţie chirurgicală urmate de chimio- şi radioterapie concomitent, este cel mai eficient. Utilizarea a trei cicluri de cisplatin (75 mg/m^2 i.v. în ziua 1) şi docetaxel (75 mg/m^2 i.v. în ziua 1) plus 5-fluoruracil (5FU) [750 (mg/m^2)/zi în perfuzie continuă, 96-120 de ore] înainte sau în timpul radioterapiei este mai eficientă decât chirurgie plus radioterapie; supravieţuirea la 5 ani este 34-50%. Cetuximabul asociat cu radioterapia poate fi mai eficient decât radioterapia singură. Frecvent, pacienţii cu cancer al capului sau al gâtului sunt subnutriţi şi prezintă afecţiuni intercurente. Pacienţii cu *afecţiune recurentă sau boală metastatică* (aproximativ 10% dintre pacienţi) sunt trataţi, cu intenţie paliativă, cu cisplatin plus 5FU sau paclitaxel (200-250 mg/m^2 cu suport de factor stimulator al coloniilor de granulocite). Se poate folosi şi medicaţia limitată la un singur agent terapeutic (un taxan, metotrexat, cisplatin sau carboplatin. Ratele de responsivitate ajung de obicei la 30-50%, iar timpul mediu de supravieţuire este de 3 luni.

PROFILAXIE

Cea mai importantă intervenţie este convingerea pacientului să stopeze fumatul. Supravieţuirea pe termen lung este semnificativ mai bună la cei care nu mai fumează. Chimioprevenţia cu acid *cis*-retinoic [3 luni – 1,5 (mg/kg)/zi, urmate 9 luni – 0,5 (mg/kg)/zi p.o.] poate determina regresia leucoplaziei, dar nu are efect asupra dezvoltării cancerului.

Pentru mai multe informaţii, vezi Vokes E. E.: Head and Neck Cancer, cap. 88, p. 733 în HPIM-18.

CAPITOLUL 76
Neoplasmul pulmonar

INCIDENŢĂ

În anul 2012 în SUA neoplasmul pulmonar a fost diagnosticat la 116 470 de bărbaţi şi 109 690 de femei; 86% dintre pacienţi decedează în cinci ani. Cancerul pulmonar, cauza principală de deces prin cancer, este responsabil de 28% dintre toate decesele cauzate de cancer la bărbaţi şi 26% la femei. Incidenţa de vârf a neoplasmului este atinsă la vârste cuprinse între 55 şi 65 de ani şi este în scădere la bărbaţi şi în creştere la femei.

CLASIFICARE HISTOLOGICĂ

Există patru tipuri majore de cancere pulmonare primare, care reprezintă 88% dintre toate cancerele pulmonare: epidermoid (scuamos) – 29%; adenocarcinom

(inclusiv bronhioalveolar) – 35%; carcinomul cu celule mari – 9%; și carcinomul cu celule mici (denumit și carcinomul cu celule în bob de ovăz) – 18%. Clasa histologică (carcinom cu celule mici versus carcinom cu alte varietăți celulare) este factorul major în alegerea abordării terapeutice. Carcinomul cu celule mici este de obicei metastazat la prezentare, în timp ce alte tipuri de carcinoame sunt localizate. În mod tipic, carcinomul epidermoid și cel cu celule mici se prezintă ca mase centrale, în timp ce adenocarcinomul și cel cu celule mari apar ca mase sau noduli periferici. La 20-30% dintre pacienți, cancerul epidermoid și cel cu celule mari cavitează.

ETIOLOGIE

Majoritatea cancerelor pulmonare sunt cauzate de utilizarea tutunului, în mod particular fumatul de țigarete. Celulele tumorale pot avea peste 10 leziuni genetice dobândite, în special mutații punctiforme în oncogenele *ras*; amplificare, rearanjare sau activare transcripțională a organelor din familia *myc*; supraexpersia *bcl-2, Her2/reu* și a telomerazei; și deleții ale cromozomilor 1p, 1q, 3p12-13, 3p14 (regiunea genei FHIT), 3p21, 3p24-25, 3q, 5q, 9p (inhibitorii kinazei ciclin-dependenți p16 și p15), 11p13, 11p15, 13q14 (gena *rb*), 16q și 17p13 (gena *p53*). Pierderea alelelor 3p și 9p reprezintă cele mai timpurii evenimente, chiar și în epiteliul bronșic hiperplazic; anomaliile p53 și mutațiile *ras* sunt găsite de regulă doar în cancerul invaziv. Un mic, dar semnificativ subgrup de pacienți cu adenocarcinom prezintă mutații activatoare în gena pentru receptorul EGF sau evenimente de fuziune activatoare în genele *alk* sau *ros*.

MANIFESTĂRI CLINICE

Doar 5-15% dintre pacienți sunt detectați în perioada asimptomatică. Tumorile endobronșice centrale cauzează tuse, hemoptizie, wheezing, stridor, dispnee, pneumonită; cele periferice cauzează durere, dispnee, simptome date de abcesul pulmonar rezultat în urma cavitații tumorii. Metastazarea unui cancer pulmonar primar poate cauza obstrucție traheală, disfagie, răgușeală, sindrom Horner. Alte probleme ale extinderii regionale a tumorii includ sindromul de venă cavă superioară, pleurezie, insuficiență respiratorie. Boala metastatică extratoracică afectează 50% dintre pacienții cu cancer epidermoid, 80% dintre cei cu adenocarcinom și carcinom cu celule mari și > 95% dintre cei cu carcinom cu celule mici. Problemele clinice sunt legate de metastazele cerebrale, fracturile patologice, metastazele hepatice și compresia măduvei spinării. Sindroamele paraneoplazice pot fi elementul inițial sau primul semn de recidivă (Cap. 83). Simptomele sistemice apar la 30% dintre pacienți și includ: febră, scădere ponderală, anorexie. Sindroamele endocrine apar la 12% dintre pacienți și includ: hipercalcemia (carcinom epidermoid), sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (carcinomul cu celule mici), ginecomastie (carcinomul cu celule mari). Sindroamele țesutului conjunctiv-osos includ: hipocratismul digital la 30% dintre pacienți (mai frecvent în carcinomul cu celule mici) și osteoartropatia pulmonară hipertrofică la 1-10% dintre pacienți (mai frecventă în adenocarcinom) cu hipocratism, durere și tumefacție.

STADIALIZARE (VEZI TABELUL 76-1)

Stadializarea cancerului pulmonar are două etape: (1) determinarea localizării (stadializare anatomică) și (2) evaluarea capacității pacientului de a suporta diverse tratamente antitumorale (stadializare fiziologică). Cancerul tumoral cu alte tipuri de celule decât mici se clasifică după sistemul internațional de stadializare TNM (ISS). Diferitele categorii de T (dimensiunile tumorii), N (interesarea ganglionilor regionali) și M (prezența sau absența metastazelor la distanță) sunt combinate pentru a defini diferitele stadii ale bolii. Cancerul pulmonar cu celule

TABELUL 76-1 SISTEMUL INTERNAȚIONAL DE STADIALIZARE TNM (TUMORĂ, GANGLION, METASTAZĂ) PENTRU CANCERUL PULMONAR

Comparația dintre perioada de supraviețuire în funcție de stadiul TNM edițiile a VI-a și a VII-a

Stadiul	TNM ediția a VI-a	TNM ediția a VII-a	Supraviețuire la 5 ani, %*
IA	T1N0M0	T1a – T1bN0M0	73
IB	T2N0M0	T2aN0M0	58
IIA	T1N1M0	T1a – T2aN1M0 *sau*	46
		T2bN0M0	
IIB	T2N1M0 *sau*	T2bN1M0 *sau*	36
	T3N0M0	T3N0M0	
IIIA	T3N1M0 *sau*	T1a – T3N2M0 *sau*	24
	T1-3N2M0	T3N1M0 *sau*	
		T4N0-1M0	
IIIB	Oricare T N3M0	T4N2M0 *sau*	9
	T4 Oricare N M0	T1a – T4N3M0	
IV	Oricare T Oricare N M1	Oricare T oricare N M1a sau M1b	13

	Ediția a VI-a	Ediția a VII-a
Tumora (T)		
T1	Tumoră cu diametrul ≤ 3 cm, fără invazie, proximal de bronhia lombară	Tumoră cu diametrul ≤ 3 cm, înconjurată de parenchimul pulmonar sau pleura viscerală fără invazie, proximal de bronhia lombară
T1a		Tumoră cu diametrul ≤ 2 cm
T1b		Tumoră cu diametrul > 2 cm dar ≤ 3 cm
T2	Tumoră cu diametrul > 3 cm *sau* tumoră de orice dimensiune cu una dintre trăsături:	Tumoră > 3 cm dar ≤ 7 cm în diametru, cu oricare dintre trăsăturile:
	invadează pleura viscerală	Invadează bronhia principală la ≥ 2 cm de carenă
	este asociată cu atelectazie, dar cuprinde întregul plămân	Invadează pleura viscerală
	extindere proximală la cel puțin 2 cm de carenă	Este asociată cu atelectazie sau pneumonită obstructivă, care se extinde până în regiunea hilară, dar nu cuprinde întregul plămân
T2a		Tumoră > 3 cm dar ≤ 5 cm în diametru
T2b		Tumoră > 5 cm dar ≤ 7 cm în diametru

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 76-1 SISTEMUL INTERNAȚIONAL DE STADIALIZARE TNM (TUMORĂ, GANGLION, METASTAZĂ) PENTRU CANCERUL PULMONAR (CONTINUARE)

	Ediția a VI-a	Ediția a VII-a
Tumora (T)		
T3	Tumoră de orice mărime care invadează una dintre următoarele structuri: peretele toracic, diafragmul, pleura mediastinală, pericardul parietal	Tumoră > 7 cm sau care invadează direct una dintre următoarele structuri: peretele toracic (inclusiv tumorile de sulcus superior), nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul posterior
	Tumoră < 2 cm distal de carenă	Tumoră < 2 cm distal de carenă, dar fără invazia acesteia
		Tumoră asociată cu atelectazie sau pneumonită obstructivă a întregul plămân
		Noduli tumorali separați în același lob
T4	Tumoră de orice dimensiuni care invadează una dintre următoarele structuri: mediastinul, inima sau marile vase, traheea, esofagul, corpii vertebrali; carena	Tumoră de orice dimensiuni care invadează una dintre următoarele structuri: mediastinul, inima sau marile vase, traheea, nervul laringian recurent, esofagul, corpii vertebrali; carena
	Tumoră cu pleurezie malignă sau pericardită	Nodul/noduli tumorali separați în lobi pulmonari ipsilaterali
	Noduli tumorali separați în același lob	
Ganglioni limfatici (N)		
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastaze în ganglionii limfatici peribronhici ipsilaterali și/sau hilari	Metastaze în ganglionii limfatici peribronhici ipsilaterali și în ganglionii intrapulmonari, inclusiv invazia prin extensie directă a tumorii primare
N2	Metastaze în ganglionii mediastinali ipsilaterali și/sau subcarenali	Metastaze în ganglionii limfatici mediastinali ipsilaterali și/sau subcarenali
N3	Metastaze în ganglionii mediastinali controlaterali, hilari controlaterali, ipsilaterali sau controlaterali scalenici, sau supraclaviculari	Metastaze în ganglionii limfatici mediastinali controlaterali, hilari controlaterali, ipsilaterali sau controlaterali scalenici, sau supraclaviculari

TABELUL 76-1 SISTEMUL INTERNAȚIONAL DE STADIALIZARE TNM (TUMORĂ, GANGLION, METASTAZĂ) PENTRU CANCERUL PULMONAR (CONTINUARE)

	Ediția a VI-a	Ediția a VII-a
M (metastaze)		
M0	Metastaze la distanță absente	Metastaze la distanță absente
M1	Metastaze la distanță prezente (inclusiv noduli tumorali separați în lobi diferiți față de tumora primară)	Metastaze la distanță prezente
M1a		Noduli tumorali separați într-un lob controlateral
		Tumoră cu noduli pleurali sau pleurezie malignă sau pericardită
M1b		Metastaze la distanță

* Supraviețuire conform ediției a VII-a

Sursă: partea inferioară a tabelului a fost reprodusă cu acordul P. Goldstraw și colab.: J Thorac Oncol 2:706, 2007.

mici se clasifică după un sistem cu două stadii: boală în stadiu limitat – implică un singur hemitorace și ganglioni limfatici regionali – și boală extinsă – se referă la fazele care depășesc aceste limite. Procedurile generale de stadializare includ examinarea atentă a urechilor, nasului și a faringo-laringelui; radiografie toracică; CT toracic și abdominal și tomografie cu emisie de pozitron. CT poate evidenția implicarea ganglionilor limfatici mediastinali și extensia pleurală în cazul cancerului pulmonar cu alte tipuri de celule decât mici, dar evaluarea definitivă a extinderii mediastinale necesită examinare histologică. Scanarea de rutină cu radionuclizi se face la pacienții asimptomatici. La pacienții cu o leziune tumorală vizibilă pe radiografia toracică și care nu au o evidentă contraindicație chirurgicală trebuie investigat mediastinul. Contraindicațiile majore ale intervenției chirurgicale curative includ: metastazele extratoracice, sindromul de venă cavă superioară, paralizia de corzi vocale și nerv frenic, pleurezie malignă, metastaze în plămânul controlateral și diagnostic histologic de neoplasm pulmonar cu celule mici.

TRATAMENT Neoplasmul pulmonar (Vezi Tabelul 76-2)

1. Intervenție chirurgicală la pacienții cu boală localizată și cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici; cu toate acestea, majoritatea pacienților supuși inițial rezecției pulmonare curative vor deceda prin boală metastatică. Chimioterapia adjuvantă [cisplatin, 4 cicluri a 100 mg/m^2 plus un al doilea agent activ (etoposid, vinblastin, vinorelbin, vindesin, un taxan)] la pacienții cu rezecție totală pentru neoplasm IIA și IIB crește modest perioada de supraviețuire.
2. Nodul pulmonar solitar: factorii care sugerează rezecția includ: fumatul, vârsta ≥ 35 de ani, tumoră relativ mare (> 2 cm), lipsa calcificărilor, simptome toracice și creșterea dimensiunilor tumorii în comparație cu radiografia anterioară. Vezi Fig. 76-1.

TABELUL 76-2 REZUMATUL ABORDĂRII TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU CANCER PULMONAR

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici
Stadiile IA, IB, IIA, IIB și unii în IIIA
Rezecție chirurgicală pentru stadiile IA, IB, IIA și IIB
Rezecție chirurgicală cu disecție completă a ganglionilor mediastinali și luarea în considerare a terapiei neadjuvante pentru stadiul IIIA cu „interesare minimă N2" (descoperită la toracotomie sau mediastinoscopie)
Se ia în considerare RT postoperatorie la pacienții descoperiți cu N2.
Stadiul IB: discutarea raportului riscuri/beneficii ale chimioterapiei adjuvante; nu se administrează de rutină.
Stadiul II: chimioterapie adjuvantă.
RT cu potențial curativ pentru pacienții „inoperabili"
Stadiul IIIA cu tipuri selectate de tumori T3:
Tumori cu invazia peretelui toracic: rezecție în bloc a tumorii împreună cu peretele toracic interesat și luarea în considerare a RT postoperatorii.
Tumori de șanț superior (Pancoast) (T3): RT preoperatorie (30-45 Gy) și chimioterapie, urmate de rezecție în bloc a plămânului interesat și a peretelui toracic cu RT postoperatorie
Interesarea căilor aeriene proximale (< 2 cm de carenă), fără ganglionii mediastinali: rezecție tip manșon dacă este posibilă, păstrând țesutul pulmonar distal normal sau pneumectomie.
Stadiul IIIA „boală avansată voluminoasă, N2 evidentă clinic" (descoperită preoperator) și stadiul III B care poate fi inclus într-un câmp de radioterapie.
RT + chimioterapie cu potențial curativ dacă starea generală este acceptabilă; altfel, chimioterapie secvențională urmată de RT sau RT singură
Stadiul IIIB cu invazie carenală (T4), dar fără interesare N2.
Se ia în considerare pneumectomia – cu rezecție traheală în manșon cu reanastomoză directă la bronhia principală controlaterală.
Stadiul IV și IIIB mai avansat:
RT la sediile simptomatice
Chimioterapie pentru pacienții tratați în ambulator; se iau în considerare chimioterapia și bevacizumab pentru anumiți pacienți
Drenaj pleural pentru revărsatele pleurale maligne mari
Se ia în considerare rezecția tumorii primare și a metastazelor pentru metastaze izolate în creier și suprarenale
Cancerul pulmonar cu celule mici
Stadiu limitat (stare generală bună): chimioterapie combinată + RT toracică
Stadiu avansat (stare generală bună): chimioterapie combinată
Tumori complet responsive (toate stadiile): se ia în considerare RT cranială profilactică
Pacienții cu stare generală alterată (toate stadiile):
chimioterapie combinată cu doze modificate
RT paliativă

TABELUL 76-2 REZUMATUL ABORDĂRII TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU CANCER PULMONAR (CONTINUARE)

Cancer bronhioalveolar sau adenomocarcinom cu mutații în receptorul EGF sau rearanjamente ALK
Gefitinib sau erlotinib, inhibitori ai kinazei receptorului EGF
Crizotinib, un inhibitor alk
Toți pacienții
RT pentru metastazele cerebrale, compresia măduvei spinării, leziuni osoase litice pe oasele de susținere, leziuni locale simptomatice (paralizii de nervi, obstrucția căilor aeriene, hemoptizii, obstrucția venelor mari din torace în cancerul pulmonar cu alte celule decât cele mici și în cancerul pulmonar cu celule mici care nu răspund la chimioterapie)
Diagnosticul și tratamentul adecvate celorlalte probleme medicale și tratamentul de susținere în timpul chimioterapiei.
Încurajarea de a opri fumatul.
Includerea în studii experimentale clinice pe criterii de eligibilitate

Abrevieri: EGF, factor de creștere epidermală; RT, radioterapie

3. În cazul cancerului cu alte tipuri de celule decât cele mici în stadiul II nerezecabil, combinația radioterapie toracică plus chimioterapie pe bază de cisplatin reduce mortalitatea la un an cu aproximativ 25%.
4. Pentru cancerul cu alte tipuri de celule decât cele mici inoperabil, boală metastatică sau refuzul intervenției chirurgicale: se ia în considerare radioterapia; adăugarea de cisplatin/taxan poate reduce riscul de deces la 2 ani cu 13% și îmbunătățește calitatea vieții. Medicamentul pemetrexed este activ la pacienții cu boală progresivă.
5. Cancerul pulmonar cu celule mici: chimioterapia combinată reprezintă modalitatea standard de tratament; răspunsul după 6-12 săptămâni determină supraviețuirea pe termen mediu și lung.
6. Adăugarea radioterapiei la chimioterapie în cancerul pulmonar cu celule mici în stadiu limitat poate crește supraviețuirea la 5 ani cu 11-20%.
7. Iradierea craniană profilactică în cancerul pulmonar cu celule mici în stadiu limitat îmbunătățește supraviețuirea la 5 ani cu încă 5%.
8. Obliterarea tumorii cu laser pe cale bronhoscopică în prezența unei obstrucții bronșice.
9. Radioterapie pentru metastazele cerebrale, compresia măduvei spinării, mase tumorale simptomatice, leziuni osoase.
10. Încurajarea renunțării la fumat.
11. Pacienții cu adenocarcinom (3% dintre toți pacienții cu cancer pulmonar): 7% dintre aceștia au mutații activatoare în receptorul factorului de creștere epidermală (EGF). Adesea, acești pacienți răspund la gefitinib sau erlotinib, inhibitori ai receptorului EGF. Aproximativ 5% dintre pacienți prezintă rearanjamente activatoare ale genei *alk* și pot răspunde la crizotinib.

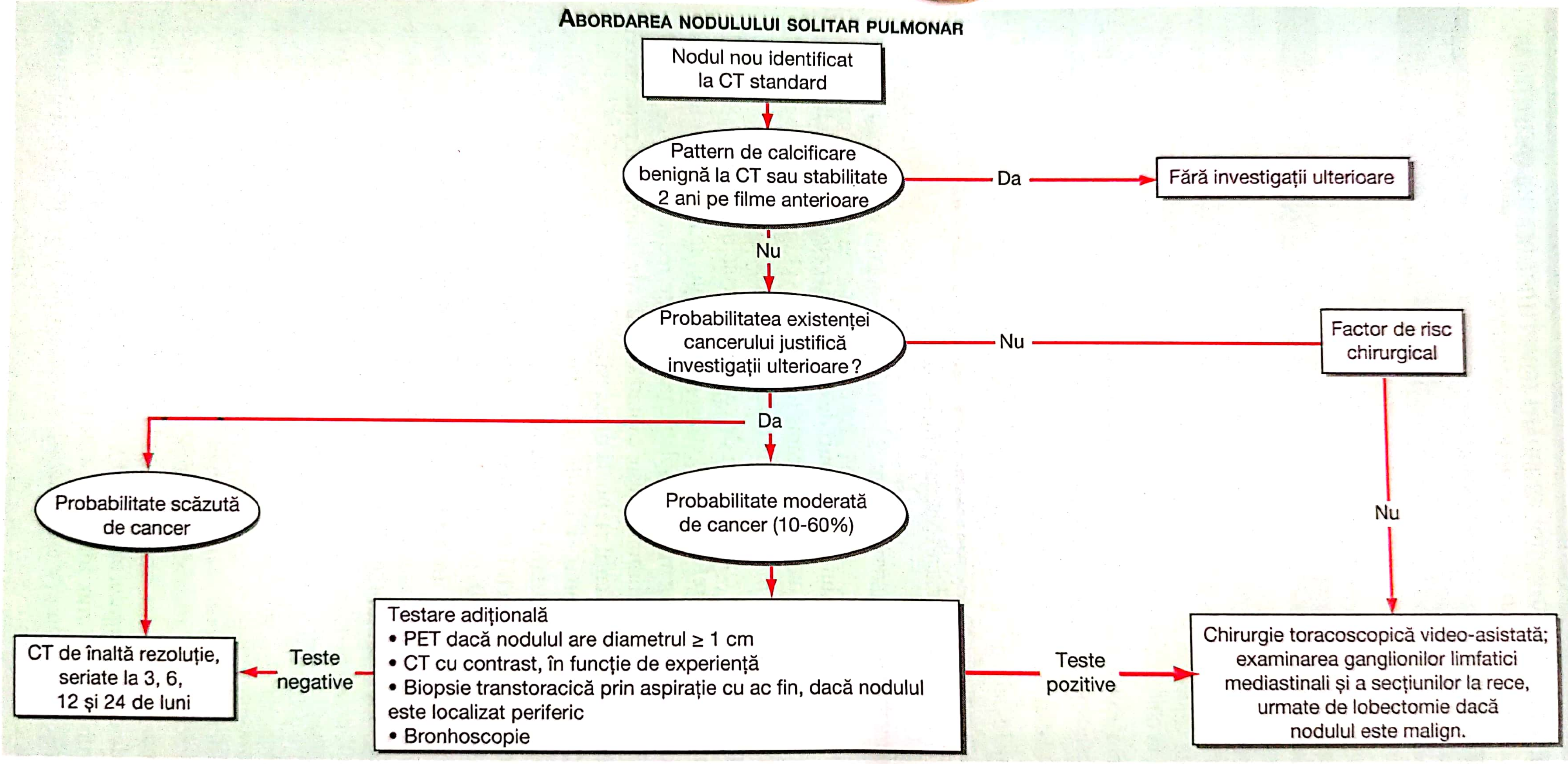


FIGURA 76-1 Abordarea nodulului solitar pulmonar.

PROGNOSTIC

La momentul diagnosticului doar 20% dintre pacienţi au boală localizată. Supravieţuirea la 5 ani este de 30% la bărbaţi şi 50% la femei cu boală localizată şi de 5% pentru pacienţii cu boală avansată.

SCREENING

Studiul Institutului Naţional al Cancerului din SUA de depistare a cancerului de plămâni la pacienţii cu risc (vârsta 55-74 de ani, cu istoric de fumat – 30 + pachete-an) prin scanare CT helicoidală cu doze mici a redus mortalitatea prin cancer pulmonar cu 20%, dar a avut doar un mic efect pentru mortalitatea generală.

Pentru mai multe informaţii, vezi Horn L., Pao W., Johnson D. H.: Neoplasms of the Lung, cap. 89, p. 737, în HPIM-18.

CAPITOLUL 77
Cancerul mamar

INCIDENŢĂ ŞI EPIDEMIOLOGIE

Cancerul de sân este forma cea mai comună de cancer la femei. În 2012, numai în SUA au fost diagnosticate 229 060 de cazuri noi de cancer de sân, cu 40 000 de decese. La bărbaţi, cancerul de sân este rar, raportul F:B fiind de 150:1. Cancerul de sân este o afecţiune hormono-dependentă. Femeile cu menarhă instalată tardiv, cu menopauză timpurie şi cele care duc o sarcină la termen în jurul vârstei de 18 ani au un risc semnificativ redus pentru această afecţiune. O femeie americană are o şansă din nouă de a face cancer de sân. Grăsimile din dietă reprezintă un factor de risc controversat. Anticoncepţionalele orale cresc puţin sau deloc riscul de cancer de sân şi scad riscul de cancer endometrial şi ovarian. Întreruperea voluntară a sarcinii nu creşte riscul. Terapia de substituţie hormonală cu estrogeni poate creşte uşor riscul de cancer mamar, dar efectele benefice ale estrogenului asupra calităţii vieţii, asupra densităţii minerale osoase şi asupra scăderii riscului de cancer colorectal par să fie depăşite oarecum de efectele negative cardiace şi trombolitice. Femeile care au fost expuse înainte de 30 de ani la radiaţii au un risc crescut de a face cancer de sân. Riscul de cancer de sân este crescut când o soră sau mama au de asemenea cancer de sân.

GENETICĂ

Aproximativ 8-10% dintre cancerele de sân sunt familiale. Mutaţii ale genei *BRCA-1* apar în 5% dintre cazuri. *BRCA-1* se localizează pe cromozomul 17q21 şi pare să fie implicată în replicarea ADN-ului. Femeile evreice Ashkenazi au 1% şanse să aibă o mutaţie comună (deleţia adeninei şi a guaninei la poziţia 185). Sindromul *BRCA-1* include: un risc crescut de cancer ovarian la femei şi de cancer de prostată la bărbaţi. Gena *BRCA-2* localizată pe cromozomul 11 apare în 2-3% dintre cazurile de cancer de sân. Mutaţiile sunt asociate cu risc crescut de cancer de sân la femei şi la bărbaţi. Mutaţiile liniei germinative în *hCHK2* şi *PTEN* au fost semnalate în unele cancere de sân familiale. Cancerele de sân

sporadice pot avea multe alterări genetice, inclusiv supraexpresia *HER2/neu* în 25% dintre cazuri, mutații ale p53 în 40% dintre cazuri și pierderea heterozigozității la nivelul altor boli.

DIAGNOSTIC

Cancerul de sân este diagnosticat de obicei prin biopsia nodulului detectat la palpare sau pe mamogramă. Femeile trebuie încurajate să-și examineze singure sânii lunar. La femeile în menopauză, leziunile echivoce sau cele care nu sunt suspectate la examenul fizic (mici) trebuie reexaminate la 2-4 săptămâni (Fig. 77-1). Un nodul mare la o femeie în postmenopauză sau un nodul mare care persistă tot timpul ciclului menstrual la o femeie în premenopauză trebuie aspirat printr-un ac fin de biopsie. Dacă se aspiră lichid care nu conține sânge (este vorba de un chist), leziunea se vindecă definitiv și pacienta continuă screeningul de rutină. Dacă aspirația arată mase reziduale sau lichid sangvinolent, pacienta trebuie să facă o mamogramă și o biopsie excizională. Mamografia de screening efectuată anual începând cu vârsta de 50 de ani a redus semnificativ mortalitatea prin cancer mamar. Controversa cu privire la efectuarea mamografiei de screening începând cu vârsta de 40 de ani se referă la următoarele fapte: (1) boala este mult mai rară la grupa de vârstă 40-49 de ani și în general screeningul are succes mai mic în cazul problemelor mai rare; (2) prelucrarea

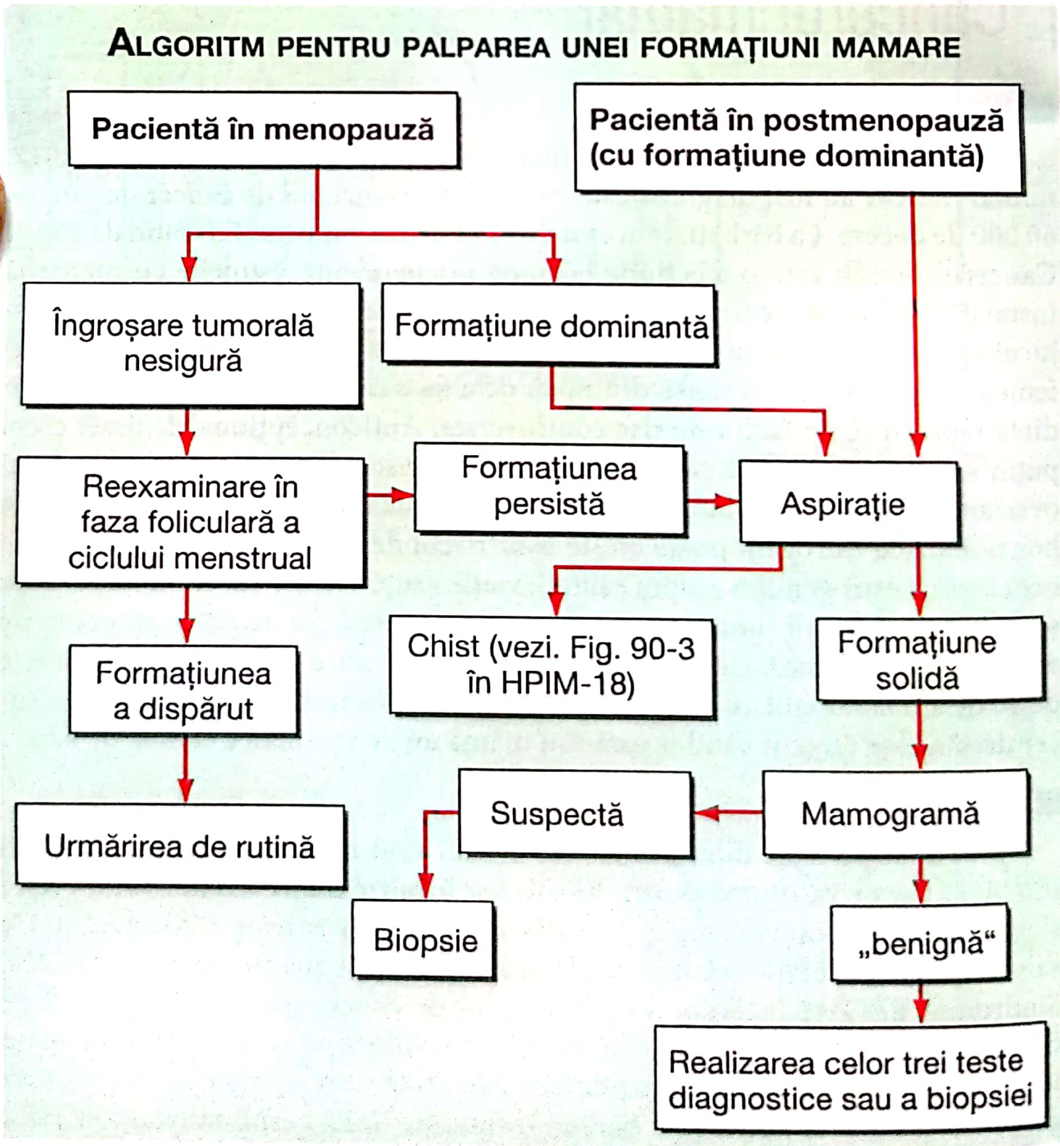


FIGURA 77-1 Abordarea unei formațiuni mamare palpabile.

anomaliilor mamografice la grupul de vârstă 40-49 de ani diagnostichează mai rar cancerul; şi (3) aproximativ 50% dintre femeile care au fost examinate anual prin mamografie, cu vârsta între 40-49 de ani, au prezentat o anomalie la un moment dat, care a necesitat o procedură diagnostică (de obicei, biopsie), dar foarte puţine evaluări descoperă cancerul. Cu toate acestea mulţi specialişti cred în valoarea mamografiei de screening începând cu vârsta de 40 de ani. După 13-15 ani de urmărire, femeile care au început examenul de screening mamar la 40 de ani au un mic beneficiu în ce priveşte supravieţuirea. Femeile cu cancer de sân familial au adesea mamograme fals-negative. La aceste femei, RMN-ul este un instrument de screening mult mai util.

STADIALIZARE

Tratamentul şi prognosticul se bazează pe stadiul de boală (Tabelul 77-1). Cu excepţia cazului în care tumora mamară este de dimensiuni mari sau fixată la peretele toracic, stadializarea se efectuează în timpul lumpectomiei (vezi mai jos). La o pacientă cu un anumit stadiu, caracteristicile individuale ale tumorii pot influenţa prognosticul: expresia receptorului estrogenic îmbunătăţeşte prognosticul, în timp ce supraexprimarea *HER2/neu*, mutaţiile în p53, fracţia de creştere crescută şi aneuploidia agravează prognosticul. Cancerul de sân se poate răspândi oriunde în organism, dar de obicei metastazele se produc în os, plămâni, ficat, ţesuturi moi şi creier.

TRATAMENT Cancer de sân

Rata supravieţuirii la 5 ani în funcţie de stadiu este arătată în Tabelul 77-2. Tratamentul variază în funcţie de stadiul bolii.

Carcinomul ductal in situ este o tumoră neinvazivă localizată în ductele mamare. Tratamentul de elecţie este excizia largă cu radioterapia sânului. Într-un studiu s-a demonstrat că asocierea de tamoxifen reduce şi mai mult riscul de recurenţă.

Cancerul invaziv de sân poate fi clasificat ca: operabil, local avansat şi metastatic. În cancerul de sân operabil, rezultatele terapiei primare sunt aceleaşi cu ale mastectomiei radicale modificate sau ale lumpectomiei urmate de radioterapia sânului. Disecţia axilară poate fi înlocuită cu biopsia ganglionului santinelă pentru a evalua implicarea ganglionară. Ganglionul santinelă se identifică prin injectarea în timpul intervenţiei chirurgicale a unei substanţe de contrast în tumoră; primul ganglion care se colorează este cel santinelă. Femeile cu tumori < 1 cm şi fără adenopatie axilară nu necesită chimioterapie în plus faţă de lumpectomie primară şi radioterapie. Chimioterapia combinată adjuvantă pe o perioadă de 6 luni este eficace la femeile în premenopauză cu adenopatie, la cele în pre- şi postmenopauză, fără adenopatie, dar cu tumoră de dimensiune mare şi caracteristici de prognostic nefavorabil, şi la femeile în postmenopauză cu adenopatie, dar a căror tumoră nu exprimă receptori estrogenici. Tumorile pozitive pentru receptorii estrogenici, > 1 cm în diametru, cu sau fără adenopatie, se tratează cu inhibitori de aromatază. Femeile care au început un tratament cu tamoxifen înainte ca inhibitorii de aromatază să fie aprobaţi ar trebui să treacă la un inhibitor de aromatază după 5 ani de tamoxifen şi să continue alţi 5 ani.

Chimioterapia adjuvantă se adaugă la tratamentul hormonal la femeile cu tumoră pozitivă la receptorii de estrogen şi cu adenopatii; se utilizează neasociată cu terapie hormonală în cazul tumorilor negative pentru receptorii

TABELUL 77-1 STADIALIZAREA CANCERULUI DE SÂN

Tumoră primară (T)	
T0	Lipsa oricărei dovezi de tumoră primară
TIS	Carcinom in situ
T1	Tumoră ≤ 2 cm
T1a	Tumoră > 0,1 cm, dar ≤ 0,5 cm
T1b	Tumoră > 0,5 cm, dar ≤ 1 cm
T1c	Tumoră > 1 cm, dar ≤ 2 cm
T2	Tumoră > 2 cm, dar ≤ 5 cm
T3	Tumoră > 5 cm
T4	Extindere la peretele toracic, inflamație, leziuni satelite, ulcerații
Ganglioni limfatici regionali (N)	
PN0(i–)	Fără metastaze evidențiate histologic în ganglionii limfatici regionali, IHC negativă
PN0(i+)	Fără metastaze evidențiate histologic în ganglionii limfatici, IHC pozitivă, fără grupuri de celule tumorale mai mari de 0,2 mm, detectate la IHC
PN0(mol–)	Fără invazie evidențiată histologic, caracteristici moleculare negative (RT-PCR)
PN0(mol+)	Fără invazie evidențiată histologic, caracteristici moleculare pozitive (RT-PCR)
PN1	Metastaze în 1-3 ganglioni axilari sau în ganglionii mamari interni cu boală microscopică detectată la disecția ganglionului santinelă, dar fără a fi aparentă clinic
PN1mi	Microinvazie a ganglionilor tumorali (> 0,2 mm, niciunul > 2 mm)
PN1a	Invazie a 1-3 ganglioni axilari
PN1b	Invazie în ganglionii mamari interni cu boală microscopică detectată la disecția ganglionului santinelă, dar fără a fi *aparentă clinic*[a]
PN1c	Invazie a 1-3 ganglioni axilari și în ganglionii mamari interni cu boală microscopică detectată la disecția ganglionului santinelă, dar fără a fi aparentă clinic[a] (Dacă sunt invadați > ganglioni axilari, ganglionii mamari interni sunt clasificați ca pN3b pentru a reflecta încărcătura tumorală crescută)
pN2	Invazie a 4-9 ganglioni axilari sau în ganglionii mamari interni, clinic aparenți, în *absența* invaziei ganglionilor axilari
pN3	Invazie a > 10 ganglioni axilari sau a celor supraclaviculari sau a ganglionilor mamari interni ipsilaterali, clinic aparenți, în *prezența* a > 1 ganglion axilar pozitiv; sau invazie a > 3 ganglioni axilari cu metastaze microscopice clinic negative în ganglionii mamari interni, sau invazie în ganglionii ipsilaterali subcarenali

TABELUL 77-1 STADIALIZAREA CANCERULUI DE SÂN (CONTINUARE)

Metastaze (M)			
M0	Fără metastaze		
M1	Metastaze la distanță (inclusiv invazia ganglionilor supraclaviculari ipsilaterali)		
Stadializare			
Stadiul 0	TIS	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadiul IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadiul IIIB	T4	Oricare N	M0
	Oricare T	N3	M0
Stadiul IIIC	Oricare T	N3	M0
Stadiul IV	Oricare T	Oricare N	M1

[a] Aparent clinic se definește ca fiind detectat prin examinări imagistice (excluzând limfoscintigrafia) sau prin examinare fizică.

Abrevieri: IHC, imunohistochimie; RT-PCR, reacția de polimerizare în lanț/revers transcriptază.

Sursă: utilizat cu permisiunea American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. Sursa originală a acestui material este *AJCC Cancer Staging Manual*, ed. 7, New York, Springer, 2010; *www.springeronline.com*.

de estrogen și cu adenopatie, indiferent de stadiul premenopauză sau postmenopauză. S-au folosit variate scheme de tratament. Cea mai eficientă schemă este cu 4 cure de doxorubicină, 60 mg/m², plus ciclofosfamidă, 600 mg/m², i.v. în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, urmate de 4 cure de paclitaxel, 175 mg/m², în perfuzie de trei ore, în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni. La femeile cu tumori HER2+, trastuzumabul crește capacitatea chimioterapiei de a preveni recurențele. Alte combinații de medicamente sunt în studiu. La femeile în premenopauză, ablația ovariană [de exemplu, cu goserelină, un inhibitor al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)] poate fi la fel de eficientă ca terapia adjuvantă cu chimioterapice.

Terapia adjuvantă cu tamoxifen (20 mg/zi, 5 zile) sau cu un inhibitor de aromatază (anastrozol, letrozol, exemestan) se utilizează la femeile în postmenopauză cu tumori pozitive pentru receptorii estrogenici, cu adenopatie sau fără adenopatie, dar cu tumori de mari dimensiuni ori elemente de

TABELUL 77-2 RATA SUPRAVIEȚUIRII LA 5 ANI ÎN CANCERUL DE SÂN ÎN FUNCȚIE DE STADIU

Stadiu	Supraviețuire la 5 ani (% dintre pacienți)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Sursă: modificat după datele furnizate de National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).

prognostic nefavorabil. Terapia adjuvantă cu doze mari cu suport al măduvei osoase nu pare a fi eficientă chiar și în cazul femeilor cu risc de recurență.

Pacientelor cu cancer de sân localizat, avansat, li se administrează chimioterapie combinată (de exemplu, CAF: ciclofosfamidă 500 mg/m^2, doxorubicină 50 mg/m^2 și 5-fluorouracil 500 mg/m^2, toate administrate i.v. în zilele 1 și 8 ale ciclului lunar, totalul fiind de 6 cicluri) urmată de intervenție chirurgicală și radioterapia sânului.

Tratamentul pentru boala metastatică depinde de statusul receptorilor estrogenici și de nevoile terapeutice locale. Nu se cunoaște o terapie care să vindece boala metastatică. Studiile randomizate nu au demonstrat că utilizarea terapiei cu doze înalte cu suport de celule stem hematopoietice îmbunătățește supraviețuirea. Supraviețuirea medie este de aproximativ 16 luni cu tratamentul convențional: inhibitori de aromatază pentru tumorile cu receptori estrogenici pozitivi și chimioterapie combinată pentru tumorile cu receptori negativi. În cazul tumorilor *HER2/neu* se obține un răspuns bun prin adăugarea de trastuzumab (anti-*HER2/neu*) la chimioterapie. Unii cercetători susțin utilizarea secvențială a unui singur agent activ. Agenții activi în boala rezistentă la antraciclină sau taxan includ: capecitabină, vinorelbin, gemcitabin, irinotecan și săruri de platină. Pacientele care urmează tratament adjuvant cu tamoxifen pot fi tratate eficient cu un inhibitor de aromatază (de exemplu, letrozol sau anastrozol). 50% dintre pacienții care răspuns la un tratament endocrin, vor răspunde și la un altul. Bifosfonații reduc complicațiile scheletice și pot intensifica efectele antitumorale ale altei terapii. Radioterapia este utilă ca tratament paliativ.

PROFILAXIE

Femeile care au avut cancer la unul dintre sâni au un risc de 0,5% pe an de a dezvolta cancer și la celălalt. Femeile cu risc crescut de cancer de sân își pot reduce riscul cu 49% luând tamoxifen pe o perioadă de 5 ani. Inhibitorii de aromatază sunt cel puțin la fel de eficienți ca tamoxifenul, dar sunt încă în curs de

evaluare. Femeile cu mutații *BRCA-1* își pot reduce riscul de a face cancer de sân cu 90% prin mastectomie simplă.

Pentru mai multe informații, vezi Lippman M. E.: Breast Cancer, cap. 90, p. 754, în HPIM-18.

CAPITOLUL 78
Tumorile tractului gastrointestinal

CANCERUL ESOFAGIAN

În anul 2012 în Statele Unite s-au depistat 17 460 de cazuri de cancer esofagian, care a condus la 15 070 de decese; este mai frecvent la bărbați femei. Are incidență crescută în anumite regiuni din China, Iran, Afganistan, Siberia, Mongolia. În Statele Unite, persoanele de culoare sunt mai afectate decât albii; apare de obicei după vârsta de 60 de ani; supraviețuirea la 5 ani este < 5% din cauza depistării tardive.

Fiziopatologie

Aproximativ 60% dintre cazuri sunt carcinoame cu celule scuamoase, majoritatea localizate în cele două treimi superioare ale esofagului; < 40% sunt adenocarcinoame, localizate de obicei în treimea inferioară, dezvoltându-se în epiteliul columnar metaplazic (esofagul Barrett), în țesutul glandular sau prin extensia directă a unui adenocarcinom nongastric proximal; limfomul și melanomul sunt rare. 10% dintre toate cancerele esofagiene sunt localizate în treimea superioară a esofagului, 35% în treimea medie și 55% în treimea inferioară.

Factorii de risc

Pentru carcinomul cu celule scuamoase, factorii majori de risc sunt: consumul în exces de alcool, fumatul (combinația este sinergistă); alți factori sunt: ingestia de sodă caustică și strictura esofagiană, expunere la radiații, cancer de cap și de gât, achalazia, fumatul de opiacee, sindromul Plummer-Vinson, tiloza, ingestia cronică de ceai fierbinte, deficiență de vitamina A, zinc, molibden. Esofagul Barrett este un risc pentru adenocarcinom.

Manifestări clinice

Disfagia progresivă (întâi la solide, apoi la lichide), scădere rapidă în greutate, dureri toracice (cauzate de extinderea mediastinală), odinofagie, aspirație pulmonară (obstrucție, fistulă traheoesofagiană), disfonie (paralizia nervului laringian), hipercalcemie (hipersecreția peptidului înrudit cu hormonul paratiroidian de către celulele tumorale scuamoase); hemoragii rare, ocazional severe; adesea, examenul clinic nu aduce informații.

Diagnostic

Radiografia baritată cu dublu contrast se utilizează ca test inițial în disfagie; esofagogastroscopia cu tub flexibil este un test mai sensibil și mai specific; confirmarea diagnosticului se face prin biopsie endoscopică și examinare citologică

prin periaj al mucoasei (niciunul dintre aceste teste nu este, singur, suficient de sensibil); CT și ecografia endoscopică sunt valoroase în evaluarea extensiei locale și ganglionare a tumorii.

TRATAMENT **Cancerul esofagian**

Rezecția chirurgicală a tumorii este realizabilă doar în 40% dintre cazuri și se asociază cu complicații grave (fistulă, abces, aspirație). *Cancerul cu celule scuamoase*: rezecție chirurgicală după chimioterapie [5-fluorouracil (5FU), cisplatin] plus radioterapie prelungesc supraviețuirea și pot crește rata de vindecare. *Adenocarcinomul*: rezecția curativă este rareori posibilă; < 20% dintre pacienții cu tumori rezecabile supraviețuiesc 5 ani. Măsurile paliative includ: ablația cu laser, dilatație mecanică, radioterapie și proteză lumenală pentru bypass-ul tumorii. Gastrostomia sau jejunostomia sunt frecvent necesare pentru hidratare și hrănire. Chimioterapia preoperatorie cu radioterapie concomitentă este uneori mai eficientă, dar foarte toxică.

CANCERUL GASTRIC

Are incidență crescută în Japonia, China, Chile, Irlanda; rata incidenței acestui tip de cancer a scăzut în întreaga lume; de exemplu, în SUA a scăzut de opt ori în ultimii 60 de ani; în anul 2012 au fost diagnosticate 21 320 de noi cazuri și 10 540 de decese. Raportul bărbați/femei este 2/1; incidența maximă se semnalizează în decadele a șasea și a șaptea de viață; supraviețuirea la 5 ani este < 15%.

Factorii de risc

Riscul de cancer gastric este mai mare în rândul claselor cu statut socioeconomic precar; componenta de mediu este sugerată de studiile care au inclus emigranți și copiii acestora. Sunt implicați și câțiva factori proveniți din dietă: nitrați, alimente afumate, alimente foarte sărate; componenta genetică este sugerată prin incidența crescută a cancerului gastric la rudele de gradul întâi ale pacientului. Alți factori de risc sunt: gastrita atrofică, infecția cu *Helicobacter pylori*, gastrectomia Billroth II; gastro-jejunostomia, polipii gastrici adenomatoși, anemia pernicioasă, polipii gastrici hiperplazici (ultimele două asociate cu gastrita atrofică), boala Ménétrier; există un risc ușor crescut la persoanele cu grupa de sânge A.

Fiziopatologie

Aproximativ 85% dintre cancerele stomacului sunt adenocarcinoame; de obicei, focale (polipoide, ulcerate); două treimi se dezvoltă la nivelul antrului sau al micii curburi, frecvent ulcerate („tip intestinal"), mai rar sunt infiltrative difuz (limita plastică) sau superficiale (leziunile difuze sunt prevalente la pacienții tineri; au variații geografice mai puține și au un prognostic extrem de nefavorabil); se extind inițial la ganglionii limfatici, ficat și peritoneu; extinderea sistemică este mai puțin frecventă; limfomul reprezintă 15% (cea mai frecventă localizare extraganglionară la pacienții imunocompetenți), fie tumoră de grad scăzut a țesutului limfoid asociat mucoaselor (MALT), fie limfom difuz agresiv cu celule B mari; leiomiosarcoamele sau tumora stromală gastrointestinală (GIST) sunt rare.

Trăsături clinice

Cel mai frecvent, pacienţii se prezintă cu disconfort progresiv în abdomenul superior, pierdere în greutate, anorexie, greaţă; hemoragia GI acută sau cronică (ulceraţia mucoasei) este comună; disfagia (localizare în cardia); vărsăturile (boală pilorică sau extinsă); saţietate instalată timpuriu; examenul fizic este nerelevant la debutul bolii; mai târziu în evoluţie caracteristicile sunt: sensibilitate abdominală, paloare şi caşexie; rareori se poate palpa o masă abdominală; metastazele se pot manifesta prin hepatomegalie, ascită, adenopatie stângă supraclaviculară sau scalenică, periombilicală, ovariană, sau o masă prerectală (întăritura Blumer), subfebrilitate, modificări cutanate (noduli, dermatomiozită, acanthosis nigricans sau keratoze seboreice multiple). Teste de laborator: anemia prin deficienţă de fier este prezentă la două treimi dintre pacienţi; la 80% dintre aceştia se decelează sângerare ocultă în scaun; rareori se asociază cu pancitopenie şi anemie hemolitică microangiopatică (din cauza infiltraţiei medulare), reacţie leucemoidă, tromboflebită migratorie sau acanthosis nigricans.

Diagnostic

O examinare radiografică cu dublu contrast este utilă; gastroscopia este cel mai sensibil şi specific test; confirmarea patologică se face prin biopsie şi citologie prin periaj; biopsia superficială este mai puţin sensibilă pentru limfoame (care sunt frecvent scuamoase); este importantă diferenţierea ulcerelor gastrice benigne de cele maligne prin biopsii multiple şi examinări ulterioare, pentru a demonstra vindecarea ulcerului.

TRATAMENT Cancerul gastric

Adenocarcinom: gastrectomia oferă singura şansă de vindecare (posibilă doar la mai puţin de o treime dintre pacienţi); tumorile limitate doar la mucoasă sunt rezecabile în scop curativ în 80% dintre cazuri; invazia profundă şi metastazele ganglionare scad supravieţuirea la 5 ani la 20% dintre pacienţii cu tumori rezecabile, în absenţa unor metastaze evidente (Tabelul 78-1); CT şi ecografia endoscopică sunt utile în determinarea rezecabilităţii tumorii. Gastrectomia subtotală are eficacitate similară cu gastrectomia totală în cazul leziunilor gastrice distale, dar cu morbiditate mai scăzută; nu se cunosc clar beneficiile rezecţiei de splină şi a unei porţiuni din pancreas, ca şi ale exciziei ganglionilor limfatici. Chiomioterapia adjuvantă (5FU/leucovorin) plus radioterapie după intervenţia chirurgicală primară duce la o prelungire medie a supravieţuirii la 7 luni. Chimioterapia adjuvantă cu epirubicin, cisplatin şi 5FU poate reduce masa tumorală şi creşte eficacitatea intervenţiei chirurgicale. Tratamentul paliativ pentru durere, obstrucţie şi sângerare include: intervenţie chirurgicală, dilataţie endoscopică, radioterapie şi chimioterapie.

Limfomul: limfomul MALT de grad inferior este cauzat de infecţia cu *H. pylori*, eradicarea acestei infecţii determinând remisiunea completă în 50% dintre cazuri; restul răspund la chimioterapie combinată [ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison (CHOP) plus rituximab]. Limfomul difuz cu celule B mari poate fi tratat fie cu CHOP plus rituximab, fie cu gastrectomie subtotală urmată de chimioterapie; supravieţuirea la 5 ani este 50-60%.

Leiomiosarcomul: rezecţia chirurgicală este tratamentul de elecţie. Cele mai multe dintre tumorile care exprimă gena *c-kit* pentru tirozin kinază (CD 117) – GIST – răspund la imatinib mesylat.

TABELUL 78-1 SISTEMUL DE STADIALIZARE PENTRU CARCINOMUL GASTRIC

			Date de la ACS	
Stadiul	TNM	Caracteristici	Nr. de cazuri, %	Supravie-țuire la 5 ani, %
0	T_{is}N0M0	Ganglionar negativ, limitat la mucoasă	1	90
IA	T1N0M0	Ganglionar negativ; invazia laminei proprii sau a sub-mucoasei	7	59
IB	T2N0M0 T1N1M0	Ganglionar negativ; invazia muscularei proprii	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Ganglionar pozitiv, invazie dincolo de mucoasă, dar li-mitată la perete sau	17	29
		sau		
	T3N0M0	Ganglionar negativ; extin-dere la perete		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Ganglionar pozitiv, invazia muscularei proprii sau prin perete	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Ganglionar negativ; aderență la țesuturile în-conjurătoare	14	9
IIIC	T4N2-3M0	> 3 ganglioni pozitivi; inva-zia seroasei sau a structuri-lor adiacente		
	T3N3M0	≥ 7 ganglioni pozitivi; pe-netrarea peretelui fără in-vadarea seroasei sau a structurilor adiacente		
IV	T4N2M0	Ganglionar pozitiv, aderență la țesuturile înconjurătoare	30	3
		sau		
	T1-4N0-2-M1	Metastaze la distanță		

Abrevieri: ACS, American Cancer Society, TNM, tumoră, ganglioni limfatici, metastaze.

TUMORI GASTRICE BENIGNE

Sunt mult mai rare decât cele maligne; polipii hiperplazici sunt cei mai frecvenți, iar adenoamele, hematoamele și leiomioamele sunt rare; 30% dintre adenoame și ocazional polipii hiperplazici se asociază cu cancerul gastric; sindroamele polifazice includ: sindromul Peutz-Jeghers și polipoza familială (hamartoame și adenoame), sindromul Gardner (adenoame) și sindromul Cronkhite – Canada (polipi cistici). Vezi „Polipii colonici“, în continuare.

Trăsături clinice

De obicei sunt asimptomatici; ocazional, pacientul prezintă sângerări sau disconfort epigastric vag.

TRATAMENT **Tumori gastrice benigne**

Tratamentul constă în excizie endoscopică sau chirurgicală.

TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE

Manifestări clinice

Sunt rare (aproximativ 5% dintre toate cancerele GI); de obicei, pacientul prezintă sângerări, dureri abdominale, pierdere ponderală, febră sau obstrucție intestinală (intermitentă sau fixă); se remarcă o incidență crescută a limfoamelor la pacienții cu enteropatie glutemică, boală Crohn localizată la intestinul subțire, SIDA, transplant anterior sau cu boli autoimune.

Fiziopatologie

De obicei, sunt benigne; cele mai frecvente sunt adenoame (de obicei duodenale), leiomioame (intramurale) și lipoame (de obicei la nivelul ileonului); 50% dintre tumorile maligne sunt adenocarcinoame, de obicei localizate în duoden (la nivelul sau în apropierea ampulei lui Vater) sau în jejunul proximal, frecvent coexistând cu adenoame benigne; limfoamele intestinale primare (non-Hodgkin) reprezintă 25% dintre tumorile maligne și apar ca o masă focală (tipul vestic), care este de obicei un limfom cu celule T asociat cu boală celiacă anterioară, sau ca o infiltrație difuză (tipul mediteraneean), care este de obicei o boală imuno-proliferativă a intestinului subțire (IPSID; sau boala lanțurilor grele α), un limfom MALT al celulelor B asociat cu infecția cu *Campylobacter jejuni*, care se poate prezenta ca un sindrom malabsortiv intestinal; ocazional, tumorile carcinoide (de obicei asimptomatice) determină hemoragii sau invaginații (vezi în continuare).

Diagnostic

Endoscopia și biopsia sunt mai utile pentru tumorile duodenului și ale jejunului proximal; pentru celelalte, testul diagnostic cel mai bun este examenul radiologic cu bariu; la instilația directă cu substanță de contrast în intestinul subțire (enterocliza) se observă uneori tumori nerelevate la radiografia de rutină a intestinului subțire; adeseori sunt necesare pentru diagnostic angiografia (pentru a detecta circulația tumorală) sau laparotomia; pentru a evalua extinderea tumorii (în special limfoame) se folosește CT-ul.

TRATAMENT **Tumorile intestinului subțire**

Rezecția tumorii este tratamentul de elecție; chimioterapia adjuvantă pare a fi utilă în limfoamele focale; IPSID este curabilă cu tratamentul chimioterapic combinat, utilizat în limfomul agresiv, la care se adaugă antibiotice orale (de exemplu, tetraciclină); chimio- și radioterapia nu s-au dovedit eficiente în cazul altor tumori de intestin subțire.

POLIPII COLONICI

ADENOAMELE TUBULARE

Sunt prezente la aproximativ 30% dintre adulți; sunt pedunculate sau sesile, de obicei sunt asimptomatice; aproximativ 5% dintre acestea cauzează sângerare ocultă în scaun; pot cauza obstrucție; riscul general de degenerare malignă este corelat cu mărimea tumorii (< 2% dacă diametrul este < 1,5 cm; > 10% dacă diametrul este > 2,5 cm) și este mai mare la polipii sesili; 65% se localizează în colonul rectosigmoid; diagnosticul se pune prin clismă baritată, sigmoidoscopie sau colonoscopie. *Tratament*: colonoscopia totală pentru a detecta leziunile sincrone (prezente în 30% dintre cazuri); rezecția endoscopică (chirurgicală dacă polipul este mare sau inaccesibil prin colonoscopie); urmărire prin colonoscopie la 2-3 ani.

ADENOAMELE VILOASE

În general, sunt mai mari ca cele tubulare la momentul diagnosticului; adesea sunt sesile; au risc crescut de malignizare (până la 30% când diametrul este > 2 cm) mai frecvente în colonul stâng; ocazional se asociază diaree secretorie cu pierdere de potasiu. *Tratament*: la fel ca la adenoamele tubulare.

POLIPII HIPERPLAZICI

Sunt asimptomatici; de obicei sunt descoperiți accidental la o colonoscopie; rareori au diametrul > 5 mm, nu au potențial malign. Nu necesită tratament.

SINDROAMELE POLIPOZICE EREDITARE

Vezi Tabelul 78-2.

1. *Polipoza colonică familială (PCF)*: este o polipoză adenomatoasă pancolonică difuză (până la câteva mii de polipi); se transmite în manieră autozomal dominantă și este asociată cu deleția genei polipozei colonice adenomatoase (APC) pe cromozomul 5; riscul de apariție a cancerului de colon prin degenerare malignă a polipilor până la vârsta de 40 de ani este 100%. *Tratament*: colectomie profilactică totală sau subtotală cu ileoproctostomie înainte de vârsta de 30 de ani; rezecția subtotală evită ileostomia, dar necesită supraveghere proctoscopică frecventă; colonoscopie periodică sau examen radiologic anual pentru rudele de gradul întâi ale pacienților cu PCF, până la vârsta de 35 de ani; administrarea de sulindac sau alt antiinflamator nesteroidian determină regresia polipilor și le inhibă dezvoltarea.
2. *Sindromul Gardner*: este o variantă a PCF cu asocierea tumorilor de țesut moale (chist epidermoid, osteoame, lipoame, fibroame, desmoid); incidență crescută a polipilor gastrici și a adenocarcinomului ampular. *Tratament*: la fel ca la PCF; urmărire pentru afectarea intestinului subțire cu testarea sângelui ocult în fecale după colectomie.
3. *Sindromul Turcot*: variantă rară a FPC, care se asociază cu tumori maligne cerebrale. *Tratament*: la fel ca la PCF.
4. *Sindromul nonpolipozic*: este un sindrom ereditar cu până la 50% risc de degenerare malignă; se asociază cu multiple cancere primare (în special endometrial); transmitere autozomal dominantă; este cauzat de un defect în replicarea ADN-ului.
5. *Polipoza juvenilă*: se caracterizează prin prezența de hamartoame benigne multiple la nivelul intestinului subțire și al colonului; sângerarea intestinală este comună. Alte simptome includ: durere abdominală, diaree, ocazional invaginație. Rareori, recidivează după excizie; riscul de cancer colonic prin

TABELUL 78-2 SINDROAME POLIPOZICE GASTROINTESTINALE EREDITARE (AUTOZOMAL DOMINANTE)

Sindroame polipozice gastrointestinale

Sindrom	Distribuția polipilor	Tip histologic	Potențial malign	Leziuni asociate
Polipoza adenomatoasă familială	Intestinul gros	Adenoame	Obișnuit	Fără
Sindromul Gardner	Intestinul subțire și gros	Adenoame	Obișnuit	Osteoame, fibroame, lipoame, chisturi epidermoide, cancere ampulare, hipertrofie congenitală a epiteliului pigmentar retinian
Sindromul Turcot	Intestinul gros	Adenoame	Obișnuit	Tumori cerebrale
Sindromul nonpolipozic (sindromul Lynch)	Intestinul gros (deseori proximal)	Adenoame	Obișnuit	Tumori endometriale și ovariene
Sindromul Peutz-Jeghers	Intestinul subțire și gros, stomac	Hamartom	Rar	Pigmentări mucocutanate; tumori de ovar, sân, pancreas, endometru
Polipoza juvenilă	Intestinul subțire și gros, stomac	Hamartom (rareori progresând spre adenom)	Rar	Variate anomalii congenitale

degenerare malignă a polipilor adenomatoşi intercalaţi este redus. Colectomia profilactică este controversată.

6. *Sindromul Peutz-Jeghers*: se caracterizează prin numeroase hamartoame pe întreg tractul GI, mai dese în intestinul subţire faţă de colon; sângerarea GI este frecventă; risc crescut de dezvoltare a cancerului cu localizare GI sau extraGI. Nu se recomandă intervenţie chirurgicală profilactică.

CANCERUL COLORECTAL

Este al doilea tip de cancer ca frecvenţă la om; determină 10% dintre decesele prin cancer în Statele Unite; incidenţa creşte dramatic după vârsta de 50 de ani, fiind egală la ambele sexe. În anul 2012 au fost diagnosticate 143 460 de noi cazuri, care au determinat 51 690 de decese.

Etiologie şi factori de risc

Cele mai multe dintre cancerele de colon se dezvoltă din polipii adenomatoşi. Etapele genetice de la polipi la displazie, carcinom in situ, carcinom invaziv au fost bine stabilite, incluzând mutaţii punctiforme în protooncogena K-*ras*, hipometilarea ADN-ului ce duce la activarea genelor, pierderea alelică la situsul genei

APC (o genă de supresie tumorală), pierderea alelică la situsul genei *DCC* (genă deletată în cancerul colonic) pe cromozomul 18 şi pierdere asociată cu mutaţii în gena p53 pe cromozomul 17. Cancerul de colon nonpolipozic ereditar se asociază cu mutaţii la nivelul genelor de reparare a erorilor ADN-ului, gena *hMSH2* pe cromozomul 2 şi gena *hMLH1* pe cromozomul 3. Aceste mutaţii determină apariţia cancerului colorectal şi a altor tipuri de cancere. Cancerul colorectal ereditar are următoarele caracteristici: prezenţa a trei sau mai multe rude cu cancer colorectal, dintre care una este rudă de gradul întâi; unul sau mai multe cazuri de cancer colorectal în familie, diagnosticat înaintea vârstei de 50 de ani; şi cancer colorectal care implică cel puţin două generaţii. Şi factorii de mediu joacă un rol în apariţia acestui tip de cancer; are prevalenţă crescută în ţările dezvoltate, în zonele urbane, în grupurile cu statut socioeconomic ridicat; riscul este crescut la pacienţii cu hipercolesterolemie şi boală coronariană; riscul crescut se corelează cu dieta, care are un conţinut sărac în fibre şi crescut în grăsimi animale, deşi efectele directe ale unei astfel de diete nu sunt demonstrate ştiinţific; riscul este scăzut în cazul suplimentării pe termen lung cu calciu şi, posibil, în cazul administrării zilnice de aspirină. Riscul este crescut la rudele de gradul întâi ale pacientului; la familiile cu frecvenţă crescută a cancerului; şi la pacienţii cu istoric de cancer de sân sau în sistemul ginecologic, cu sindroame polipozice familiale, istoric de colită ulcerativă sau boală Crohn > 10 ani, istoric de ureterosigmoidostomie > 15 ani. La pacienţii cu istoric familial puternic de malignităţi, tumorile se localizează de obicei în colonul drept şi apar înainte de 50 de ani; au prevalenţă crescută la pacienţii cu bacteriemie cauzată de *Streptococcus bovis*.

Fiziopatologie

Aproape întotdeauna sunt adenocarcinoame; 75% sunt localizate distal de flexura splenică (cu excepţia celor asociate cu polipoza sau sindroame maligne ereditare); pot fi polipode, sesile, ulcerate sau constrictoare; subtipul şi gradul de diferenţiere nu se corelează cu evoluţia. Gradul de invazivitate (clasificarea Dukes) este cel mai bun predictor al prognosticului (Fig. 78-1). Tumorile rectosigmoide pot metastaza de timpuriu în plămâni din cauza drenajului venos paravertebral sistemic din această zonă. Alţi predictori pentru un prognostic nefavorabil sunt: nivelul seric preoperator al antigenului carcinoembrionar (CEA) > 5 ng/mL (> 5 μg/L), slab diferenţiat din punct de vedere histologic, perforaţie colonică, invazie venoasă, aderenţă la organele din jur, aneuploidie, deleţii specifice în cromozomul 5, 17, 18 şi mutaţii ale protooncogenei *ras*. În 15% dintre cazuri există defecte ale replicării ADN-ului.

Trăsături clinice

Tumorile de colon stâng se manifestă cel mai frecvent prin sângerări rectale, modificări ale tranzitului intestinal, îngustări ale diametrului scaunului, constipaţie, diaree intermitentă, tenesme), dureri abdominale şi lombare; neoplasmul de cec şi colon ascendent se manifestă cu simptome de anemie, sângerări oculte în scaun sau pierdere ponderală; alte complicaţii includ: perforaţia, fistula, volvulus, hernie inghinală; caracteristici de laborator: anemia apare în 50% dintre cancerele colonului drept.

Diagnostic

Diagnosticul timpuriu este facilitat de screeningul persoanelor asimptomatice prin testarea prezenţei de sânge ocult în scaun (vezi în continuare); > 50% dintre toate neoplasmele colorectale sunt detectabile cu un sigmoidoscop flexibil, având o lungime de 60 de centimetri; clisma baritată cu contrast de aer diagnostichează aproximativ 85% dintre cancerele de colon, nedetectate de

Stadializarea cancerului colorectal

Studiu		I		II	III		IV
		T1	T2	T3	N1	N2	M
Extinderea tumorii		Limitată la submucoasă	Limitată la musculară	Extins în musculară	1-3 ganglioni limfatici metastazați	≥4 ganglioni limfatici metastazați	Metastaze la distanță
Supraviețuire la 5 ani		>95%	>90%	70–85%	50–70%	25–60%	<5%
Stadiul de prezentare	Colon	23%		31%	26%		20%
	Rect	34%		25%	26%		15%

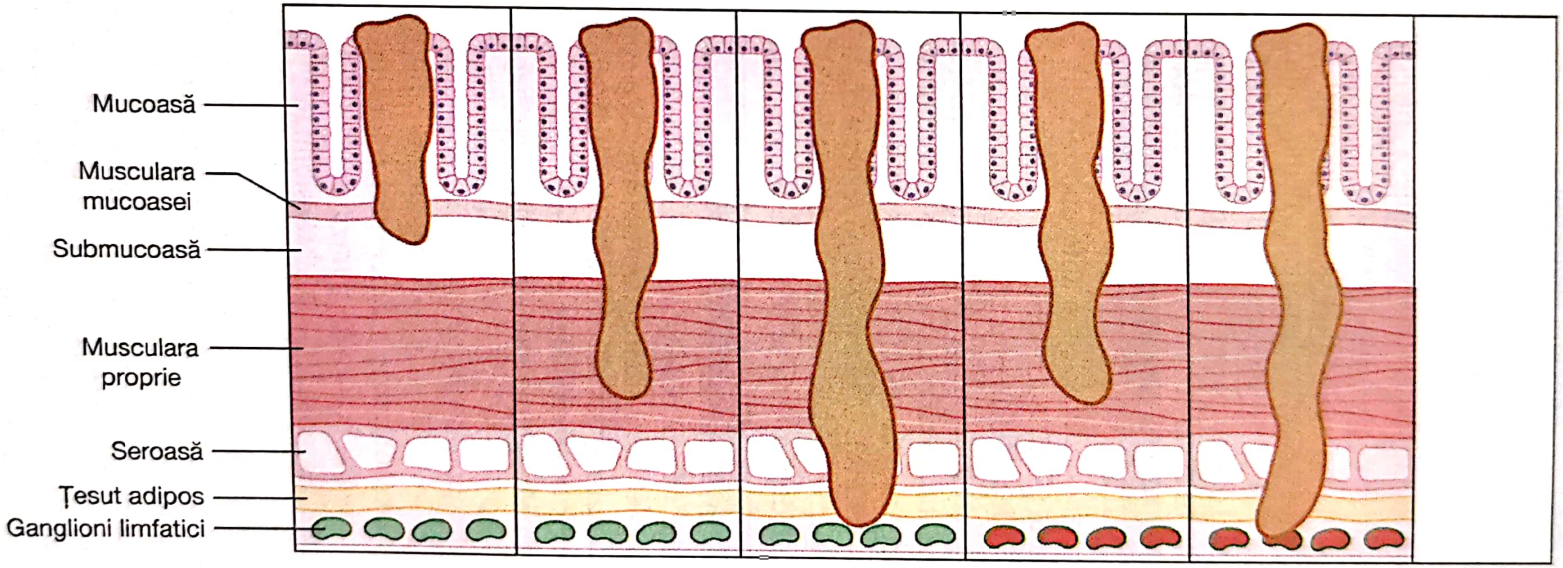


FIGURA 78-1 Stadializarea și prognosticul pentru pacienții cu cancer colorectal

sigmoidoscopie; colonoscopia este mai sensibilă şi mai specifică, permițând biopsierea tumorii şi excizia polipilor simultan (prevenind astfel transformarea neoplazică), dar este mai scumpă. Colonoscopia radiografică sau virtuală nu a demonstrat că este o metodă mai bună decât colonoscopia.

TRATAMENT **Cancerul colorectal**

Boală localizată: rezecţia chirurgicală a segmentului de colon care conţine tumora; evaluarea preoperatorie pentru a evalua prognosticul şi abordarea chirurgicală include: colonoscopie a întregului intestin gros, radiografie toracică, teste biochimice pentru evaluarea funcţiei ficatului, nivelul plasmatic al ACE şi, posibil, un CT abdominal. În anumite cazuri se poate face rezecţia metastazelor hepatice izolate. Radioterapia adjuvantă a pelvisului (cu sau fără chimioterapie cu 5FU) scade frecvenţa recidivei carcinomului rectal (dar nu pare să prelungească supravieţuirea); radioterapia nu este eficientă în tratamentul primar al tumorilor colonice; radioterapia preoperatorie permite îndepărtarea chirurgicală a tumorii şi îmbunătăţeşte controlul local al acesteia. Excizia mezorectală totală este mai eficientă în cancerul rectal decât rezecţia anteroposterioară convenţională. Chimioterapia adjuvantă (5FU/leucovorin plus oxaliplatin sau FOLFOX plus bevacizumab sau 5FU/leucovorin plus irinotecan sau FOLFIRI) scade rata de recurenţă şi prelungeşte supravieţuirea în stadiul C (III); beneficiile asupra supravieţuirii nu sunt atât de clare în tumorile în stadiul B (II); determinarea periodică a nivelurilor serice ale ACE se foloseşte pentru urmărirea tratamentului şi evaluarea recidivei. *Urmărirea după rezecția curativă*: anual se fac teste hepatice, hemoleucogramă completă; dacă evaluarea radiologică şi colonoscopia sunt normale după un an se repetă la fiecare 3 ani, cu screening de rutină (vezi în continuare); dacă se detectează polipi, se repetă la un an după rezecţie. *Tumoră avansată* (nerezecabilă local sau metastaze): chimioterapia sistemică (5FU/leucovorin plus oxaliplatin plus bevacizumab), irinotecan se utilizează de obicei ca tratament secundar; anticorpii antireceptori EGF (cetuximab, panitumumab) par să crească efectul chimioterapiei; chimioterapia cu administrare intraarterială [floxuridin (FUDR)] şi/sau radioterapie pot ameliora simptomele determinate de metastazele hepatice].

Profilaxie

Detectarea timpurie a cancerului colorectal se poate realiza prin screeningul de rutină al scaunului pentru prezenţa sângerărilor oculte (Hemoccul II, ColonCare, Hemosure); totuşi, sensibilitatea pentru carcinoame este de aproximativ 50%; specificitatea pentru tumori sau polipi este de aproximativ 20-40%. Rezultate fals-pozitive: ingestia de carne roşie, fier, aspirină; sângerare de tract GI superior. Rezultate fals-negative: ingestia de vitamina C, hemoragii intermitente. Examinarea rectală prin tuşeu şi testarea prezenţei de sânge ocult, anuale, se recomandă la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani; screeningul prin sigmoidoscopie cu tub flexibil la fiecare 3 ani după vârsta de 50 de ani şi mai des la pacienţii cu risc crescut (vezi mai sus); evaluarea atentă a tuturor pacienţilor cu rezultate pozitive la testul scaunului pentru sângerări oculte (sigmoidoscopie cu tub flexibil şi clismă baritată cu constrast de aer sau colonoscopie singură) relevă polipi în 20-40% dintre cazuri şi carcinom în aproximativ 5%; screeningul persoanelor asimptomatice permite diagnosticarea timpurie a cancerului colorectal (stadiu Duke timpuriu) şi se obţine o rată de rezecabilitate mai mare; scăderea mortalităţii generale prin cancer colorectal se vede doar după 13 ani de urmărire. Evaluarea mai intensă a rudelor de gradul întâi ale pacienţilor cu

cancer de colon include clisma baritată cu contrast de aer sau colonoscopia, efectuate după vârsta de 40 de ani. AINS și inhibitorii ciclooxigenazei 2 par să prevină dezvoltarea polipilor și induc regresia la grupurile cu risc crescut, dar nu sunt recomandate la pacienții cu risc mediu în acest moment.

CANCERELE ANUSULUI

Reprezintă 1-2% dintre cancerele intestinului gros; în SUA în 2012 au fost detectate 6230 de cazuri noi, care au determinat 780 de decese; se asociază cu iritație anală cronică (de exemplu, condyloma acuminata, fisură perianală, fistulă, hemoroizi cronici, leucoplazie, trauma în timpul penetrației anale). Incidența este mai mare la femei față de bărbați; bărbații homosexuali au un risc crescut. Papilloma virusul uman este etiologic. Pacientul se prezintă cu hemoragii, dureri și masă perianală. Radioterapia plus chimioterapia (5FU și mitomicin) determină răspuns complet în 80% dintre cazurile cu tumoră primară < 3 cm. Rezecția abdominoperineală cu colostomie permanentă este recomandată pacienților cu leziuni mari sau celor care prezintă recidivă după chimioterapie.

TUMORI HEPATICE BENIGNE

Adenoamele hepatocelulare sunt întâlnite predominant la femeile aflate în a treia sau a patra decadă de viață care iau pastile anticoncepționale. Majoritatea sunt descoperite accidental, dar pot cauza durere; hemoragia intratumorală poate determina colaps circulator. 10% dintre aceste tumori se pot maligniza. Femeile care prezintă astfel de adenoame trebuie să întrerupă administrarea de anticoncepționale. Tumorile mari localizate aproape de suprafața ficatului trebuie rezecate chirurgical. Hiperplazia nodulară focală apare predominant la femei, dar anticoncepționalele orale nu par a fi implicate. Leziunea apare vasculară pe angiografie, prezintă septuri și de obicei este asimptomatică.

CARCINOMUL HEPATOCELULAR

În SUA în anul 2012 s-au diagnosticat 28 720 de cazuri noi de carcinom hepatocelular, determinând 20 550 de decese, dar pe plan mondial este una dintre cele mai obișnuite tumori; este de patru ori mai frecventă la bărbați față de femei; apare de obicei într-un ficat cirotic, având incidență maximă în decada a cincea sau a șasea. Incidența crescută în Asia și Africa este legată de relația dintre acest cancer și infecția cu virusul B și C hepatic. Expunerea la aflatoxine reprezintă un factor de risc pentru carcinomul hepatocelular, deoarece induce o mutație foarte specifică (semnătură moleculară) în codonul 249 din gena p53.

Mod de prezentare

Un pacient cunoscut cu boală hepatică dezvoltă o anomalie la ecografie sau prezintă creșterea nivelului seric alfa-fetoproteinei (AFP) sau al des-gamma-carboxi-protrombinei (DCP) din cauza absenței vitaminei K; teste funcționale hepatice modificate; cașexie, dureri abdominale, stare febrilă.

Semne și simptome clinice

Icter, astenie, prurit, tremor, dezorientare, hepatomegalie, splenomegalie, ascită, edeme periferice.

TRATAMENT Carcinomul hepatocelular

Rezecția chirurgicală sau transplantul hepatic reprezintă opțiunile terapeutice, dar rareori au succes. Ablația prin radiofrecvență poate produce regresia tumorilor mici. Medicamentul sorafenib poate determina un răspuns parțial pentru câteva luni.

Screening și profilaxie

Screeningul populației la risc a avut rezultate controversate. Administrarea de interferon α (IFN-α) poate preveni cancerul hepatic la persoanele cu hepatita C activă, cronică, și posibil la cei cu hepatita B. Ribavirinul ± IFN-α reprezintă cel mai eficient tratament al hepatitei C cronice. Teleprevirul, un inhibitor proteazic este, de asemenea, activ.

CANCERUL DE PANCREAS

În anul 2012 în SUA au fost diagnosticate 43 920 de noi cazuri de cancer pancreatic, determinând 27 390 de decese. Incidența este în ușoară scădere, dar aproape toate cazurile diagnosticate sunt fatale. Tumorile sunt adenocarcinoame ductale și de obicei sunt detectate înainte de metastază. Aproximativ 70% dintre cancerele pancreatice sunt localizate la nivelul capului pancreasului, 20% la nivelul corpului și restul (10%) la nivelul cozii pancreasului. Mutațiile genei K-*ras* au fost detectate la 85% dintre cazuri; de asemenea, poate fi implicată o mutație a genei p16 inhibitoare al kinazei ciclin-dependente de pe cromozomul 9. Diabetul zaharat cronic, pancreatita cronică și fumatul cresc riscul pentru acest tip de cancer; consumul de cafea, alcoolismul și colelitiaza nu influențează acest risc. Pacientul se prezintă cu dureri (care se ameliorează în poziția aplecat) și pierdere ponderală. De obicei, icterul complică tumorile capului de pancreas, fiind cauzat de obstrucția biliară. Rezecția chirurgicală curativă este posibilă în aproximativ 10% dintre cazuri. Chimioterapia adjuvantă (5FU) pare a produce ameliorare la unii pacienți, după rezecție. Gemcitabinul plus erlotinibul sau capecitabinul poate ameliora simptomatologia la pacienții cu cancer pancreatic avansat.

TUMORI ENDOCRINE ALE TRACTULUI GI ȘI ALE PANCREASULUI

TUMORILE CARCINOIDE

Tumorile carcinoide reprezintă 75% dintre tumorile endocrine GI; incidența este de aproximativ 15 cazuri la un milion de locuitori. 90% dintre aceste tumori provin din celule gastrointestinale Kulchitski, mai ales la nivelul apendicelui, ileonului și al rectului. Tumorile carcinoide ale intestinului subțire și cele bronșice au o evoluție mult mai malignă decât cele din alte localizări. Aproximativ 5% dintre pacienții cu tumori carcinoide dezvoltă simptomele sindromului carcinoid, triada clasică fiind reprezentată de eritem cutanat, diaree și boală valvulară cardiacă. Pentru tumorile cu origine în tractul GI, simptomele implică metastaze hepatice.

Diagnosticul se bazează pe detectarea tumorii sau pe creșterea nivelului urinar (> 15 mg/zi) al acidului 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA), un metabolit al serotoninei. Scintigrafia cu octreotid identifică localizarea tumorii primare și tumorile metastatice în două treimi dintre cazuri.

TRATAMENT Tumorile carcinoide

Tratamentul constă în rezecție chirurgicală atunci când este posibil. Simptomele pot fi controlate cu blocante de histamină și octreotid, 150-1500 mg/zi în trei doze. Embolizarea arterei hepatice și chimioterapia (5FU plus streptozicin sau doxorubicin) au fost utilizate pentru boala metastatică. IFN-α, 3-10 milioane de unități s.c. de trei ori pe săptămână, poate ameliora simptomele. Prognosticul variază: speranța de viață la 5 ani este de aproximativ 95% în cazul tumorilor localizate și de 20% în cele cu metastaze hepatice. Supraviețuirea medie pentru pacienții cu sindrom carcinoid este de 2,5 ani după primul episod de eritem cutanat.

TUMORILE CELULELOR PANCREATICE INSULARE

Gastrinomul, insulinomul, VIPomul, glucagonomul şi somatostatinomul sunt cele mai importante tumori ale celulelor pancreatice insulare; caracteristicile lor sunt enumerate în Tabelul 78-3. Tumorile sunt denumite după hormonul dominant pe care îl produc. În general, au o dezvoltare lentă şi determină simptome legate de producţia de hormon. *Gastrinomul* şi *boala ulceroasă* constituie sindromul Zollinger-Ellison. Gastrinoamele sunt rar întâlnite (4 cazuri la 10 milioane de persoane) şi în 25-50% dintre cazuri apar în asociere cu sindromul neoplaziei endocrine multiple tip 1 (MEN1) (Cap. 186).

Insulinomul se poate manifesta prin triada Whipple: hipoglicemie à jeun, simptome de hipoglicemie şi ameliorarea imediată după administrarea i.v. de glucoză. Şi insulinoamele se pot asocia cu MEN 1.

Verner şi Morrison au descris un sindrom constând din diaree apoasă, hipokaliemie, aclorhidrie şi insuficienţă renală, asociat cu tumori ale celulelor insulare pancreatice care produc polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP). VIPoamele sunt rare (un caz la 10 milioane de locuitori), dar cresc frecvent la dimensiuni mari înainte de a determina simptome.

TABELUL 78-3 SINDROAME TUMORALE ENDOCRINE GASTROINTESTINALE

Sindrom	Tip celular	Caracteristici clinice	Procent de malignizare	Produși majori
Sindrom carcinoid	Enterocromafine, enterocromafin-like	Eritem cutanat, diaree, wheezing, hipotensiune arterială	Aproximativ 100	Serotonină, histamină, diverse peptide
Zollinger-Ellison gastrinom	Celule insulare non-beta, celule G duodenale	Boală ulceroasă, diaree	Aproximativ 70	Gastrină
Insulinom	Celule beta insulare	Hipoglicemie	Aproximativ 10	Insulină
VIPom (Verner-Morrison, WDHA)	Celule insulare D	Diaree, hipokaliemie, hipoclorhidrie	Aproximativ 60	Peptid intestinal vasoactiv
Glucagonom	Celule insulare A	Diabet zaharat formă ușoară, eritem necrolitic migrator, glosită	> 75	Glucagon
Somatostatinom	Celule insulare D	Diabet zaharat, diaree, steatoree, litiază biliară	Aproximativ 70	Somatostatină

Abrevieri: WDHA, diaree apoasă, hipocalcemie, aclorhidrie.

Glucagonul se asociază cu diabet zaharat şi eritem necrolitic migrator (o erupţie eritematoasă, reliefată, cu cruste, localizată de obicei pe faţă, abdomen, perineu şi extremităţile distale). Un nivel plasmatic al glucagonului > 1000 ng/L în perioada de repaus alimentar stabileşte diagnosticul.

Triada clasică pentru *somatostatinom* este: diabet zaharat, steatoree şi colelitiază.

Testele de provocare pot facilita diagnosticul în cazul tumorilor endocrine funcţionale: tolbutamida creşte secreţia de somatostatină în somatostatinom, pentagastrina creşte secreţia de calcitonină în tumorile tiroidiene medulare (celule C); secretina creşte secreţia de gastrină în gastrinom. Dacă testele imagistice nu detectează masele tumorale, angiografia sau recoltarea selectivă de sânge venos pentru determinări hormonale pot arăta localizarea tumorii. Metastazele ganglionare sau hepatice pot fi descoperite prin CT sau RMN.

TRATAMENT **Tumorile celulelor insulare pancreatice**

Dacă este posibil, tumorile trebuie rezecate chirurgical. Administrarea de everolimus 10 mg/zi p.o. sau sunitinib 37,5 mg/zi p.o. poate determina o întârziere semnificativă (aproximativ 12 luni) în progresia bolii şi poate prelungi supravieţuirea în cazul pacienţilor cu boală metastatică. Octreotidul inhibă secreția de hormoni în majoritatea cazurilor. IFN-α ameliorează simptomele. Tratamentul chimioterapic cu combinația streptozotocin și doxorubicin poate determina răspuns în 60-90% dintre cazuri. Embolizarea sau chimioembolizarea metastazelor hepatice are un efect paliativ.

Pentru mai multe informații, vezi Mayer R. J.: Gastrointestinal Tract Cancer, cap. 91, p. 764; Carr B.I.: Tumors of the Liver and Biliary Tree, cap. 92, p. 777, Chong I, Cunningham D: Pancreatic Cancer, cap. 93, p. 786 și Jensen R. T.: Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract Pancreas, cap. 350, p. 3056, în HPIM-18.

CAPITOLUL 79
Cancerul de tract genitourinar

CANCERUL DE VEZICĂ URINARĂ

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa anuală în SUA este de aproximativ 73 510 cazuri, care determină 14 880 de decese. Vârsta medie de apariţie este 65 de ani. Fumatul creşte cu 50% riscul de apariţie. Expunerea la hidrocarburi aromatice policiclice creşte riscul, în special în cazul acetilatorilor lenţi. Coşarii, persoanele care lucrează în curăţătorii uscate sau în prelucrarea aluminiului au un risc crescut de neoplazie. Expunerea cronică la ciclofosfamidă creşte riscul de cancer de vezică de aproximativ nouă ori. De asemenea, infecţia cu *Schistosoma haematobium* este asociată cu creşterea riscului de carcinom cu celule scuamoase.

ETIOLOGIE

Leziunile care implică cromozomul 9q sunt timpurii. Deleţiile la nivelul 17p (p53), 18q (locusul DCC), 13q (RB), 3p şi 5q sunt caracteristice pentru leziunile invazive. Hiperexpresia receptorilor pentru factorul de creştere epidermică şi pentru *HER2/neu* este frecventă.

PATOLOGIE

Peste 90% dintre tumorile de vezică urinară sunt derivate din epiteliul de tranziţie; 3% sunt tumori scuamoase; 2% sunt adenocarcinoame şi < 1% sunt tumori cu celule mici. Toate zonele căptuşite cu epiteliu de tranziţie sunt dispuse riscului de apariţie a cancerului (pelvisul renal, ureterul, vezica urinară şi 2/3 proximale ale uretrei); 90% dintre tumori sunt localizate la nivelul vezicii urinare, 8% în pelvisul renal şi 2% în ureter sau uretră. Gradul de diferenţiere histologică influenţează supravieţuirea. Recurenţa leziunilor este influenţată de mărimea, numărul şi modelul de creştere al tumorii primare.

PREZENTARE CLINICĂ

În 80-90% dintre cazuri, hematuria este semnul iniţial; totuşi, cistita este o cauză mai frecventă a hematuriei (22% dintre toate hematuriile) decât cancerul de vezică urinară (15%). Iniţial, pacienţii sunt stadializaţi şi trataţi endoscopic. Tumorile superficiale sunt excizate în timpul endoscopiei; invazia muscularei necesită o intervenţie chirurgicală mai extinsă.

TRATAMENT — Cancerul de vezică urinară

Alegerea tratamentului se bazează pe gradul de extindere a bolii: superficială, invazivă sau metastatică. La prezentare, 75% dintre tumori sunt superficiale, 20% invazive şi 5% metastatice. Tumorile superficiale se tratează prin rezecţie endoscopică. Deşi rezecţia completă este posibilă în 80% dintre cazuri, 30-80% dintre pacienţi prezintă recidivă, iar progresia şi invazia apar la 30% dintre ei. Administrarea intravezicală de bacil Calmette-Guérin (BCG) reduce cu 40-45% riscul de recidivă. Pacientul este reexaminat la intervalul de trei luni.

Tratamentul standard al unei tumori care a invadat stratul muscular este cistectomia totală. Rata de supravieţuire la 5 ani este de 70% pentru pacienţii fără invazie a grăsimii perivezicale sau a ganglionilor limfatici, 50% pentru cei cu invazie a grăsimii, dar fără implicare ganglionară, 35% pentru cei cu un singur ganglion invadat şi de 10% pentru cei cu şase sau mai mulţi ganglioni implicaţi. Pacienţii care nu pot suporta intervenţia chirurgicală radicală au o medie de supravieţuire la 5 ani de 30-35% dacă primesc radioterapie externă cu 5000-7000 cGy. Conservarea vezicii urinare este posibilă la 45% dintre pacienţii care au primit 2 cicluri de chimioterapie cu CMV (metotrexat, 30 mg/m^2 în zilele 1 şi 8, vinblastin, 4 mg/m^2 în zilele 1 şi 8, cisplatin 100 mg/m^2 în ziua 2, q21d), urmate de iradiere externă, 4000 cGy şi cisplatin.

Boala metastatică se tratează cu chimioterapie combinată. Schemele utilizate includ CMV (vezi mai sus), M-VAC (metotrexat, 30 mg/m^2 în zilele 1, 15, 22; vinblastin, 3 mg/m^2 în zilele 2, 15, 22; doxorubicină, 30 mg/m^2 în ziua 2; cisplatin, 70 mg/m^2 în ziua 2, q28d) sau cisplatin (70 mg/m^2 în ziua 2) plus gemcitabin (1000 mg/m^2 în zilele 1, 8, 15 în ciclu de 28 de zile) sau carboplatin plus paclitaxel. Aproximativ 70% dintre pacienţi răspund la tratament, 20% având un răspuns complet, iar 10-15% – creşterea ratei de supravieţuire.

CANCERUL RENAL

Incidența anuală a cancerului renal este de aproximativ 65 000 de cazuri, care determină 13 500 de decese. Cea mai frecventă asociere este cea cu fumatul (20-30% dintre cazuri). Riscul de carcinom renal este mai crescut la pacienții cu boală chistică renală dobândită. Există două forme familiale: un sindrom rar, cu transmitere autozomal dominantă, și boala von Hippel-Lindau. Aproximativ 35% dintre pacienții cu boală von Hippel-Lindau dezvoltă cancer renal. De asemenea, incidența este crescută la pacienții cu scleroză tuberoasă și boală renală polichistică.

ETIOLOGIE

Cele mai multe cazuri sunt sporadice; totuşi, cea mai frecventă aberaţie cromozomială (60% dintre cazuri) este deleţia sau rearanjarea la nivelul 3p21-26. Gena pentru boală von Hippel-Lindau a fost identificată în această regiune şi pare să aibă activităţi legate de ubiquitin ligază, care reglează viteza de transcripţie şi turn-over-ul proteinelor afectate. Nu se cunoaşte încă modul în care leziunile genetice determină apariţia cancerului.

PATOLOGIE

Există cinci variante de tumori renale: cu celule clare (75%), cromafine (15%), cromofobe (5%), oncocitice (3%) şi ale ductului colector (2%). Tumorile cu celule clare se dezvoltă din celulele tubilor contorţi proximali. Tumorile cromafine au tendinţa să fie bilaterale şi multifocale; anomaliile genetice cele mai frecvente sunt trisomia 7 şi/sau trisomia 17. Tumorile cromofobe şi eozinofilice prezintă mai rar aberaţii cromozomiale şi au o evoluţie mai lentă.

PREZENTARE CLINICĂ

Triada clasică, adică hematurie, durere abdominală în flanc şi o masă tumorală în flanc apare la 10-20% dintre pacienţi; hematuria (40%), durerea în flanc (40%), masa tumorală palpabilă (33%) şi pierderea ponderală (33%) sunt cele mai frecvente simptome individuale. De asemenea, pot apărea sindroame paraneoplazice: eritrocitoză (3%), hipercalcemie (5%) şi disfuncţie hepatică nemetastazică (sindromul Stauffer) (15%). Examinările paraclinice includ: pielografie i.v., ecografie renală, CT abdominală şi pelviană, radiografie toracică, sumar de urină şi citologie urinară. Tumorile în stadiul I se limitează la rinichi; cele în stadiul II sunt limitate de fascia Gerota, cele în stadiul III implică tumori cu invazie locală la ganglionii limfatici şi/sau vena cavă superioară, în stadiul IV sunt tumori cu invazie în organele adiacente sau cu metastaze la distanţă. Prognosticul este legat de stadiu; supravieţuirea la 5 ani este de 66% pentru stadiul I, 64% pentru stadiul II, 42% pentru stadiul III şi 11% pentru stadiul IV.

TRATAMENT Cancerul renal

Nefrectomia totală este conduita standard pentru tumorile în stadiile I, II şi pentru majoritatea celor în stadiul III. Tratamentul chirurgical este recomandat, de asemenea, în formele metastatice pentru simptome locale recurente (durere, hemoragie). Au fost raportate rate de răspuns de 40-48% în cazul administrării a trei agenţi diferiţi: sunitinib (50 mg/zi, 4 săptămâni din 6), sorafenib (400 mg x 2/zi) şi temsirolimus (25 mg i.v./săptămână). Se pare că sunitinibul şi sorafenibul sunt antiangiogenici prin inhibarea kinazei din celulele tumorale. Temsirolimusul este un inhibitor al mTOR. Aproximativ 10-15% dintre pacienţii cu boală în stadiul avansat răspund la tratamentul cu interleukină 2 şi/sau interferon α (IFN-α). Adăugarea de bevacizumab la IFN-α îmbunătăţeşte rata de răspuns. Unele remisii sunt durabile. Chimioterapia nu este eficientă sau este foarte puţin eficientă.

CANCERUL TESTICULAR

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Incidența anuală este de aproximativ 8590 de cazuri, care au determinat 360 de decese. Tumora apare cel mai frecvent la vârsta de 20-40 de ani și este de 4-5 ori mai frecventă la bărbații albi față de cei de culoare. Criptorhidia crește riscul de tumoră primară. Orhipexia timpurie poate proteja împotriva cancerului testicular. De asemenea, riscul este crescut în sindromul testiculului feminizant, iar sindromul Klinefelter se asociază cu tumora mediastinală cu celule germinale.

ETIOLOGIE

Cauza este necunoscută. Boala se asociază cu un defect citogenetic caracteristic, izocromozomul 12p.

PATOLOGIE

Cancerul testicular se clasifică în două tipuri: seminoame și nonseminoame, fiecare reprezentând 50% dintre tumorile testiculare. Seminoamele au o evoluție mai lentă și sunt foarte sensibile la radioterapie. Nonseminoamele se clasifică în patru subtipuri: carcinom embrionar, teratom, coriocarcinom și tumora sinusului endodermal (sacul vitelin).

ASPECTE CLINICE

Semnul patognomomic este masa tumorală indoloră. În prezența durerii, diagnosticul diferențial include epididimita sau orhita; administrarea de antibiotice poate constitui un test diagnostic. Evaluarea stadiului include determinarea nivelului seric al markerilor tumorali α-fetoproteina (AFP) și gonadotropina corionică umană β (hCG), radiografie toracică și CT abdominală și pelviană. Ganglionii limfatici sunt stadializați la rezecția tumorii primare prin abordare inghinală. Stadiul I de boală este limitat la afectarea testiculului, a epididimului sau a cordonului spermatic; în stadiul II sunt afectați ganglionii retroperitoneali, iar în stadiul III boala se extinde dincolo de retroperitoneu. Dintre pacienții cu seminoame, 70% se prezintă în stadiul I, 20% în stadiul II și 10% în stadiul III. Dintre cei cu nonseminoame, 33% sunt diagnosticați în oricare dintre stadiile tumorii. Nivelul hCG poate fi crescut atât în seminoame, cât și în nonseminoame, dar nivelul AFP este crescut doar în nonseminoame. 95% dintre pacienți se vindecă dacă sunt tratați adecvat. Nonseminomul primar localizat în mediastin se asociază cu leucemia acută sau alte boli hematologice și are un prognostic mai nefavorabil decât tumora testiculară primară (aproximativ 33%).

TRATAMENT **Cancerul testicular (Tabelul 79-1)**

Pentru seminoame în stadiul I sau II, tratamentul este orhiectomie inghinală urmată de radioterapie retroperitoneală, 2500-3000 cGy. Pentru tumora cu celule germinative nonseminomatoasă stadiul I și II, tratamentul constă în orhiectomie inghinală urmată de disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali. Indiferent de aspectul histologic al tumorii, pacienții cu hipertrofie ganglionară sau boală în stadiul III sunt supuși chimioterapiei. Schema standard constă în cisplatin (20 mg/m^2 în zilele 1-5), etoposid (100 mg/m^2 în zilele 1-5) și bleomicin (30 U în zilele 2, 9, 16), administrată 21 de zile, patru cure. Dacă markerii tumorali revin la niveluri normale, se rezecă masele tumorale reziduale. Majoritatea sunt debriuri necrotice sau teratoame. Chimioterapia „de salvare" este eficientă la aproximativ 25% dintre pacienții care nu au fost vindecați cu terapia primară.

TABELUL 79-1 Stadializarea și tratamentul tumorilor celulelor germinative

		Tratament	
Stadiul	**Extinderea**	**Seminom**	**Nonseminom**
IA	Doar testiculul, fără invazie vasculară/limfatică (T1)	Radioterapie	RPLND sau observație
IB	Doar testiculul, cu invazie vasculară/limfatică (T2), sau extensie prin tunica albuginee (T2) sau implicarea cordonului spermatic (T3) sau a scrotului (T4)	Radioterapie	RPLND sau chimioterapie
IIA	Adenopatii < 2 cm	Radioterapie	RPLND ± chimioterapie adjuvantă sau chimioterapie urmată de RPLAND
IIB	Adenopatii 2-5 cm	Radioterapie sau chimioterapie	Chimioterapie, adesea urmată de RPLND
IIC	Adenopatii > 5 cm	Chimioterapie	Chimioterapie, adesea urmată de RPLND
III	Metastaze la distanță	Chimioterapie	Chimioterapie, adesea urmată de intervenție chirurgicală (biopsie sau rezecție)

Abrevieri: RPLND, disecția ganglionului limfatic retroperitoneal.

Pentru mai multe informații, vezi Scher H. I., Motzer R. J.: Bladder and Renal Cell Carcinomas, cap. 94, p. 790; și Motzer R. J., Bosl G. J.: Testicular Cancer, cap. 96, p. 806, în HPIM-18.

CAPITOLUL 80
Afecțiuni maligne ginecologice

CANCERUL OVARIAN

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Anual în Statele Unite sunt diagnosticate aproximativ 22 000 de cazuri noi de cancer ovarian, iar 15 500 de femei mor din cauza aceste boli. Incidența începe să crească în decada a cincea de viață și atinge un maxim în decada a opta. Riscul este mai crescut la femeile nulipare; fiecare sarcină reduce riscul de

cancer ovarian cu aproximativ 10%; de asemenea, riscul scade în cazul folosirii contraceptivelor orale. Aproximativ 5% dintre cazuri sunt familiale.

GENETICĂ

Mutațiile genei *BRCA-1* predispun femeia atât la cancer ovarian, cât și mamar. Analizele citogenetice ale cancerului sporadic de epiteliu ovarian relevă adeseori rearanjări cariotipice complexe, incluzând anomalii structurale la nivelul cromozomilor 1 și 11, pierderea heterozigozității pentru loci pe cromozomii 3q, 6q, 11q, 13q și 17. C-*myc*, H-*ras*, K-*ras* și HER2/neu suferă adeseori mutații sau sunt supraexprimate. Cancerul ovarian este uneori componentă a sindromului Lynch, a cancerului colorectal nonpolipozic ereditar, din cauza mutațiilor genelor care repară defectele ADN. Subgrupul femeilor cu histologie endometrială prezintă frecvent o mutație a ARID1A, o componentă complexă de reparare ADN.

SCREENING

Nu s-au obținut beneficii prin screeningul femeilor cu risc mediu. Cancerul ovarian ereditar reprezintă 10% dintre toate cazurile. Femeile cu mutații ale *BRCA-1* și *BRCA-2* trebuie să ia în considerare salpingo-ovarectomia bilaterală profilactică până la vârsta de 40 de ani.

MANIFESTĂRI CLINICE

Cele mai multe paciente se prezintă cu dureri abdominale, mărirea abdomenului, simptome urinare și câștig în greutate, care indică de obicei că boala a diseminat în întreg pelvisul. De obicei, cancerul ovarian localizat este asimptomatic și detectat la o examinare pelviană de rutină, ca masă anexială nedureroasă palpabilă. Cele mai multe creșteri de volum ale ovarului, descoperite întâmplător la femei de vârstă fertilă, sunt reprezentate de chisturi ovariene ce se resorb după unul până la trei cicluri ovariene. Masele ovariene în stadiul de postmenopauză sunt mai degrabă patologice și trebuie excizate chirurgical. Nivelul seric al CA-125 este ≥ 35 U/mL la 80-85% dintre femeile cu cancer ovarian, dar și alte afecțiuni pot cauza această creștere.

PATOLOGIE

50% dintre tumorile ovariene sunt benigne, o treime sunt maligne, iar restul au potențial malign redus. Tumorile cu malignitate scăzută au trăsături citologice de malignitate, dar nu invadează stroma ovarului. Tumorile epiteliale maligne sunt clasificate în cinci subgrupuri: seroase (50%), mucinoase (25%), endometroide (15%), cu celule clare (5%) și tumori Brenner (1%, derivate din epiteliul urotelial sau de tranziție). Restul de 4% dintre tumorile ovariene sunt tumori ale celulelor germinative sau stromale care se tratează la fel ca neoplasmul testicular la bărbat (Cap. 79). Gradul histologic este un important factor de prognostic pentru tipurile epiteliale.

STADIALIZARE

Extinderea bolii se stabilește printr-o procedură chirurgicală care permite vizualizarea și inspecția manuală a întregii suprafețe peritoneale și a diafragmului. Se efectuează histerectomie abdominală totală, salpingo-ovarectomie bilaterală, omentectomie parțială, biopsia ganglionilor limfatici pelvieni și paraaortici și lavaj peritoneal. Sistemul de stadializare și influența stadiului bolii asupra supraviețuirii sunt redate în Tabelul 80-1. Aproximativ 23% dintre paciente sunt în stadiul I, 13% sunt în stadiul II, 47% sunt în stadiul III și 16% în stadiul IV.

TABELUL 80-1 STADIALIZAREA ȘI SUPRAVIEȚUIREA ÎN AFECȚIUNI MALIGNE GINECOLOGICE

Stadiu	Ovarian	Supraviețuire la 5 ani; %	Endometrial	Supraviețuire la 5 ani; %	Col uterin	Supraviețuire la 5 ani; %
0	—		—		Carcinom in situ	100
I	Limitat la ovar	90-95	Limitat la corpul uterin	89	Limitat la uter	85
II	Limitat la pelvis	70-80	Invadează corpul și colul uterin	73	Invazie dincolo de uter, dar nu și a peretelui pelvian	65
III	Metastazare intra-abdominală	25-50	Extensie în afara uterului, dar nu în afara pelvisului	52	Extensie la peretele pelvian și/sau în treimea inferioară a vaginului sau hidronefroză	35
IV	Metastazare în afara abdomenului	1-5	Extensie în afara pelvisului sau invadarea vezicii urinare sau a rectului	17	Invadarea mucoasei vezicii urinare sau a rectului, sau extensia în afara pelvisului	7

TRATAMENT Cancerul ovarian

Pacientele în stadiul I de boală, fără tumoră reziduală după intervenție chirurgicală, cu tumori bine sau moderat diferențiate, nu necesită terapie adjuvantă după rezecția chirurgicală definitivă și au o supraviețuire la 5 ani de peste 95%. Pentru pacientele în stadiul II de boală, cu rezecție totală, și cele în stadiul I, cu grad histologic de prognostic sever, este necesară terapia adjuvantă cu cisplatin sau cisplatin plus paclitaxel, iar supraviețuirea la 5 ani este de 80%. Pacientele în stadiile avansate de boală sunt tratate cu paclitaxel, 175 mg/m^2, în perfuzie de trei ore, urmat de carboplatină dozată într-o zonă sub curbă (AUC) de 7,5 la fiecare 3-4 săptămâni. Doza de carboplatină este calculată după formula lui Calvert: doza = AUC țintă x (rată de filtrare glomerulară + 25). Rata răspunsului complet este de aproximativ 55%, iar supraviețuirea medie este de 38 de luni.

CANCERELE DE ENDOMETRU

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Este cea mai comună neoplazie ginecologică. 47000 de noi cazuri au fost diagnosticate în SUA, determinând 8010 de decese anual. Este în principal o boală a femeilor în postmenopauză. Obezitatea, modificări ale ciclului menstrual, menopauza tardivă și sângerările uterine postmenopauză sunt întâlnite frecvent la femeile cu cancer de endometru. Femeile care iau tamoxifen pentru prevenirea recurenței cancerului de sân sau terapie de substituție estrogenică au un risc foarte puțin crescut. Incidența maximă a bolii este în decadele șase și șapte de viață.

MANIFESTĂRI CLINICE

Cele mai frecvente simptome sunt: secreție vaginală anormală (90%), sângerare vaginală anormală (80%) și leucoree (10%).

PATOLOGIE

75-80% dintre cancerele de endometru sunt adenocarcinoame; restul includ carcinoame mucinoase, carcinoame papilare seroase, secretoare, ciliate și cu celule clare. Prognosticul depinde de stadiu, grad histologic și al invaziei miometrului.

STADIALIZARE

Histerectomia totală abdominală și salpingo-ovarectomia bilaterală reprezintă procedurile de stadializare și de tratament. Schema de stadializare și influența acesteia asupra prognosticului sunt redate în Tabelul 80-1. Aproximativ 75% dintre paciente sunt în stadiul I, 13% în stadiul II, 9% în stadiul III și 3% în stadiul IV.

TRATAMENT Cancerul de endometru

Pacientele cu tumoră cu grad histologic nefavorabil, invazie miometrială profundă sau extensie la zona inferioară a corpului uterin sau la colul uterin sunt tratate cu radioterapie intracavitară sau externă. Dacă invazia colului este profundă, radioterapia preoperatorie poate îmbunătăți rezecabilitatea tumorii. În stadiul III de boală, tratamentul este reprezentat de intervenție

chirurgicală și radioterapie, iar în stadiul IV de boală tratamentul este paliativ. Agenții progestaționali, de exemplu, hidroxiprogesteron sau megestrol și tamoxifenul (antiestrogen) pot produce răspuns la 20% dintre paciente. Doxorubicin, 60 mg/m^2 i.v. în ziua 1 și cisplatin, 50 mg/m^2 i.v. în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni, 8 cure, produc o rată de răspuns de 45%.

CANCERUL DE COL UTERIN

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite sunt diagnosticate anual aproximativ 12 120 de noi cazuri de cancer invaziv de col uterin și sunt detectate prin testul Papanicolau 50 000 de cazuri de carcinom in situ; determină decesul a 4220 de femei anual, 85% dintre acestea nefăcând niciodată un test Papanicolau. Reprezintă principala cauză de boală în țările subdezvoltate; este mai frecventă în grupurile cu dezvoltare socio-economică scăzută, la femeile cu activitate sexuală precoce, cu parteneri sexuali multipli și la fumătoare. Virusul papilomatozei umane (HPV) tip 16 și 18 reprezintă principalele tipuri asociate cu cancerul de col uterin. Virusul atacă punctul G_1 din ciclul celular; proteina sa E7 leagă și inactivează proteina Rb, iar E6 induce degradarea p53.

SCREENING

Femeile trebuie să înceapă să-și facă testul Papanicolau la debutul vieții sexuale sau după vârsta de 20 de ani. După două frotiuri anuale consecutive negative, frotiurile trebuie repetate la fiecare 3 ani. Femeilor cu frotiu anormal trebuie săi se recolteze o biopsie cervicală direcționată prin colposcopie, cu aplicare de acid acetic 3% pe col, care arată zonele anormale, ca niște pete albe. Dacă apar dovezi de cancer la sân, se efectuează o biopsie conică, ce este și un gest terapeutic.

PROFILAXIE

Fetele și femeile cu vârsta între 9 și 26 de ani trebuie vaccinate (Gardasil) pentru a preveni infecția cu cele două serotipuri de HPV (16 și 18) răspunzătoare pentru 70% dintre cancerele de col uterin.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacientele prezintă sângerări anormale sau postcoitum, menometroragii sau sângerări intermenstruale. De asemenea, pot fi prezente: secreție vaginală, dureri lombosacrale și simptome urinare.

STADIALIZARE

Stadializarea carcinomului cervical este clinică și se face în urma unei examinări a pelvisului sub anestezie, cu citoscopie și proctoscopie. Radiografia toracică, pielografia intravenoasă și CT abdominală sunt folosite pentru detectarea metastazelor. Sistemul de stadializare și influența asupra prognosticului sunt redate în Tabelul 80-1. În momentul diagnosticării, 47% dintre paciente sunt în stadiul I, 28% în stadiul II, 21% în stadiul III și 4% în stadiul IV.

TRATAMENT **Cancerul de col uterin**

Carcinomul in situ este tratat cu succes prin biopsie conică. Pentru stadiul I de boală se recomandă histerectomie totală sau radioterapie. Stadiile II-IV

se tratează de obicei prin radioterapie, adeseori atât brahi-, cât și teleterapie, sau terapie combinată. Exenterația pelviană este utilizată rareori pentru a controla boala, în special pentru boală persistentă sau recurentă. La pacientele cu tumoră locală în stadiu avansat (stadiile II B până la IV A) se administrează concomitent radio- și chimioterapie. Chimioterapia acționează ca sensibilizare la radiații. Administrate concomitent cu radioterapie, hidroxiureea, 5-fluorouracilul (5FU) și cisplatina au avut rezultate promițătoare. O schemă frecvent utilizată constă în cisplatin 75 mg/m^2 i.v. în patru ore, în ziua 1, și 5FU, 4 g, în perfuzie de 96 de ore în zilele 1-5 de radioterapie; în acest caz rata de recădere este scăzută cu 30-50%. Tratamentul pentru boala în stadiu avansat este paliativ, folosindu-se un singur medicament (cisplatin, irinotecan, ifosfamid).

Pentru mai multe informații, vezi Seiden M. V.: Gynecologic Malignancies, cap. 97. p. 810, în HPIM-18.

CAPITOLUL 81
Hiperplazia și carcinomul prostatei

HIPERPLAZIA PROSTATEI

Mărirea de volum a prostatei este un fenomen aproape universal la bărbați odată cu înaintarea în vârstă. Hiperplazia apare de obicei în jurul vârstei de 45 de ani, în zona din jurul uretrei, și produce obstrucția tractului urinar. Simptomele apar în jurul vârstei de 65 de ani la bărbații albi și 60 de ani la cei de culoare. Simptomele se dezvoltă mai târziu, deoarece hipertrofia mușchiului detrusor cervical compensează compresia uretrală. Pe măsură ce obstrucția progresează, pot să apară scăderea calibrului și a jetului urinar, ezitări în inițierea micțiunii și scurgeri postmicționale. Disuria și micțiunea imperioasă sunt semne de iritație vezicală (probabil cauzate de inflamație sau tumoră) și nu apar de obicei în hiperplazia de prostată. Pe măsură ce cantitatea de urină reziduală crește, pot fi prezente nicturia și incontinența urinară prin preaplin. Unele medicamente comune, ca tranchilizantele și decongestionantele, infecțiile sau alcoolul pot precipita retenția urinară. Din cauza prevalenței hiperplaziei, relația cu neoplazia este necunoscută.

La examenul rectal digital, prostata hiperplazică este netedă, fermă și elastică; șanțul median nu poate fi palpat. Nivelul antigenului specific de prostată (PSA) poate fi crescut, dar ≤ 10 ng/mL, dacă nu este prezent și un cancer de prostată (vezi în continuare). Poate fi prezent cancerul de prostată chiar la niveluri scăzute ale PSA.

TRATAMENT **Hiperplazia de prostată**

Pacienţii asimptomatici cu hiperplazie de prostată nu necesită tratament; cei cu complicaţii ale acestei afecţiuni (imposibilitatea de a urina, insuficienţa renală, infecţii recurente ale tractului urinar, hematurie sau litiază vezicală) necesită extirparea chirurgicală a prostatei, de obicei rezecţie transuretrală (TURP). Abordarea pentru ceilalţi pacienţi se bazează pe gradul de incapacitate sau disconfort prezent şi pe posibilitatea apariţiei efectelor secundare al oricărei intervenţii. Dacă pacientul are simptome reduse, urmărirea atentă permite evaluarea ratei progresiei simptomelor. Dacă pacientul solicită un tratament, pot fi utile două abordări terapeutice: terazosin, un blocant α_1-adrenergic (1 mg seara la culcare, în funcţie de simptome, până la 20 mg/zi), relaxează musculatura netedă de la nivelul gâtului vezicii urinare şi creşte fluxul urinar; finasterid (5 mg/zi) sau dutasterid (2,5 mg/zi), inhibitori de 5 α-reductază, care blochează conversia testosteronului la dihidrotestosteron şi determină o reducere medie a dimensiunilor prostatei cu aproximativ 24%. TURP are o rată mare de succes, dar şi un mare risc de complicaţii. Termoterapia transuretrală cu microunde (TUMT) este la fel de eficientă ca TURP. Nu s-a făcut o comparaţie directă între tratamentul medical şi cel chirurgical.

CARCINOMUL DE PROSTATĂ

În Statele Unite au fost diagnosticate 241 740 de cazuri de cancer prostatic în anul 2012 – o incidenţă comparabilă cu cea a cancerului mamar; aproximativ 28 170 de bărbaţi au decedat prin cancer de prostată în anul 2012. Diagnosticul timpuriu de cancer la bărbaţii uşor asimptomatici găsiţi la examinarea screening cu niveluri crescute ale PSA a complicat tratamentul. La fel ca celelalte cancere, incidenţa este legată de vârstă. Boala este mai frecventă la negri faţă de albi. În general, simptomele sunt similare şi greu de deosebit de cele ale hiperplaziei prostatice, dar pacienţii cu cancer prostatic prezintă mai frecvent disurie şi durere lombosacrală sau de şold. Din punct de vedere histologic, 95% sunt adenocarcinoame. Comportamentul biologic este influenţat de gradul histologic (scorul Gleason).

Spre deosebire de hiperplazie, cancerul de prostată îşi are în general originea la periferia glandei şi poate fi detectabil la tuşeul rectal ca unul sau mai mulţi noduli pe suprafaţa glandei, duri din punct de vedere al consistenţei şi neregulaţi ca formă. O abordare a diagnosticului cancerului de prostată este redată în Fig. 81-1. Pacienţii cu tuşeu rectal negativ şi PSA ≤ 4 ng/mL trebuie evaluaţi anual. Celor cu tuşeu rectal anormal sau PSA > 10 ng/mL trebuie să li se facă o biopsie ghidată prin ecografie transrectală (TRUS). Pacienţii cu tuşeu rectal normal şi PSA 4,1-10 ng/mL pot fi trataţi diferit, în funcţie de spital. Unii vor efectua TRUS şi biopsia oricărei anomalii sau vor fi doar urmăriţi dacă nu se detectează nicio modificare. Alţii vor repeta PSA peste un an şi biopsia când creşterea a fost > 0,75 ng/mL. Alte metode de utilizare a PSA în diagnosticul diferenţial al cancerului timpuriu de hiperplazia prostatică includ: PSA cantitativ legat şi liber, şi raportarea PSA la dimensiunile prostatei (densitatea PSA). Aproximativ o treime dintre pacienţii cu cancer prostatic nu prezintă niveluri crescute ale PSA.

Invazia ganglionară este evaluată chirurgical; este prezentă doar în 10% dintre pacienţii cu grad 5 Gleason sau mai scăzut şi în 70% dintre cei cu grad 9

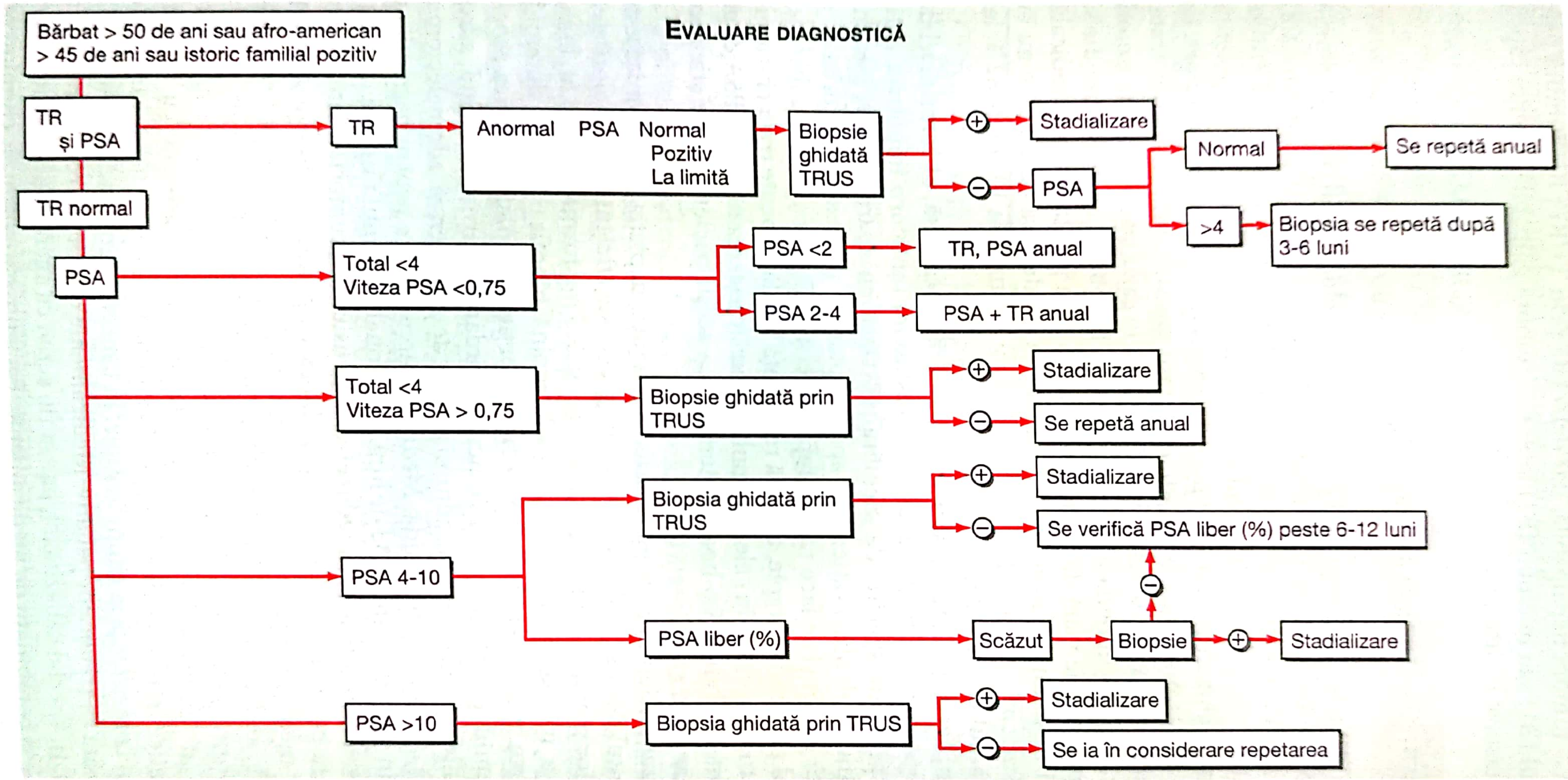


FIGURA 81-1 Folosirea examinării anuale prin tușeu rectal (TR) și a măsurării antigenului prostatic specific (PSA) ca indicator al realizării biopsiei prostatice transrectale sub ghidaj ecografic (TRUS). Există cel puțin trei direcții de abordare în cazul în care TR este negativ și valoarea PSA este echivocă (4,1-10 ng/mL).

sau 10. De asemenea, nivelul PSA se corelează cu răspândirea; doar 10% dintre pacienții cu PSA < 10 ng/mL au extensie ganglionară. Osul este cea mai comună localizare a metastazelor la distanță. Stadializarea Whitmore-Jewett include: A – tumoră nepalpabilă, dar detectată prin TURP; B – tumoră palpabilă în unul (B1) sau în ambii (B2) lobi; C – tumoră palpabilă în afara capsulei și D – metastaze la distanță.

TRATAMENT Carcinomul de prostată

Pacienții cu tumoră de gradul A-C sunt tratați chirurgical (prostatectomie retropubiană radicală) și radioterapie (conformațională tridimensională), ambele abordări având rezultate similare; totuși, majoritatea pacienților sunt tratați chirurgical. Dar ambele abordări se asociază cu impotență. Tratamentul chirurgical este mai probabil să ducă la incontinență urinară, iar radioterapia la proctită, posibil cu sângerare sau strictură. Asocierea tratamentului hormonal (goserelin) la radioterapie în cazul pacienților cu tumoră localizată pare să îmbunătățească rezultatele. De obicei, pacienții trebuie să aibă o speranță de viață de 5 ani pentru a practica prostatectomia radicală. Pacienții în stadiul A au o rată de supraviețuire identică cu cei care nu au cancer. Pacienții cu stadiul B au o rată de supraviețuire la 10 ani de 82%, iar cei cu stadiul C – de 42%.

Pacienții tratați chirurgical pentru o tumoră localizată, al căror nivel de PSA crește, pot fi supuși scanării cu Prostascint (anticorp împotriva antigenului prostatic specific de membrană). Dacă nu apare captare, pacientul este ținut sub observație; dacă apare captare în prostată, este vorba de o recurență locală și se face radioterapie externă. (Dacă pacientul a fost tratat inițial prin radioterapie, această recurență locală se poate trata chirurgical.) Cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, creșterea nivelului PSA după tratament local indică o boală sistemică. La acești pacienți nu se știe încă foarte clar când să se intervină.

În cazul pacienților cu metastaze la distanță, depleția androgenică este tratamentul de elecție. Castrarea chirurgicală este eficientă, dar majoritatea pacienților preferă tratamentul cu leuprolid, 7,5 mg formă depot, i.m. lunar (pentru a inhiba producția de gonadotropină hipofizară) plus flutamid, 250 mg p.o. x 3/zi (un blocant al receptorilor androgenici). Valoarea asocierii flutamidului este încă în dezbatere. Abordările alternative includ: adrenalectomia, hipofizectomia, administrarea de estrogen și adrenalectomia medicală cu aminoglutetimidă. Media de supraviețuire pentru pacienții cu tumoră în stadiul D este de 33 de luni. Ocazional, pacienții răspund la stoparea terapiei hormonale prin reducerea dimensiunilor tumorii. Manipularea secundară hormonală acționează prin blocarea producției de androgeni în tumoră; medicamente ca abirateron, un inhibitor CYP17, care blochează sinteza de androgeni, și MDV3100, un antiandrogen, îmbunătățesc rata de supraviețuire generală. Mulți pacienți care evoluează bine pe terapie hormonală au tumori androgen-independente, adeseori asociate cu modificări genetice în receptorii androgenici și o nouă expresie a *bcl*-2, care poate contribui la rezistența la chimioterapie. În cancerul prostatic, chimioterapia este folosită ca tratament paliativ. Medicamente ca mitoxatron, estramustin și taxani, în special cabazitaxel, par să fie activi ca agenți unici; sunt în curs de testare și combinații de medicamente. Pacienții care primesc chimioterapie au mai multe șanse de ameliorare a durerii față de cei care primesc doar tratament de susținere. Sipuleucel-T, un vaccin activ specific, îmbunătățește

rata de supraviețuire cu aproximativ 4 luni în tumorile refractare hormonal, fără a produce modificări ale dimensiunilor tumorilor. Durerea osoasă cauzată de metastaze poate fi ameliorată cu stronțiu-89 sau samarium-153. Bifosfoanații scad incidența fracturilor patologice.

PROFILAXIA CANCERULUI DE PROSTATĂ

S-a demonstrat că finasterida și dutasterida reduc incidența cancerului de prostată cu 25%, dar nu s-a dovedit a avea efect asupra ratei generale de supraviețuire. În plus, cancerele care apar într-adevăr par să fie deplasate către un grad Gleason mai înalt, deși urmărirea este limitată pentru evaluarea istoricului natural.

Pentru mai multe informații, vezi Scher H. I.: Benign and Malignant Diseases of the Prostate, cap. 95, p. 796, în HPIM-18.

CAPITOLUL 82

Neoplasmul cu localizare primitivă necunoscută

Neoplasmul cu localizare primitivă necunoscută (NLPN)este definit prin următoarele criterii: există o biopsie care dovedește prezența neoplaziei; localizare primară inaparentă după anamneză, examinare fizică, radiografie toracică, CT abdominală și pelviană, hemoleucogramă completă, analize biochimice, mamografie (femei), nivelurile alfafitoproteinei (AFP) (la bărbați), ale gonadotropinei corionice umane β (hCG) (bărbați) și ale antigenului prostatic specific (PSA) (bărbați); și evaluare histologică care nu demonstrează prezența unei tumori primitive la locul de biopsie. Incidența NLPN este în scădere, probabil datorită criteriilor de diagnostic patologic mai bune. NLPN reprezintă astăzi aproximativ 3% dintre toate neoplaziile, față de 10-15% cu 15 ani în urmă. Majoritatea pacienților au peste 60 de ani. Tumorile sunt de obicei aneuploide. Liniile celulare derivate din aceste tumori pot avea anomalii ale cromozomului 1.

Manifestări clinice

Pacienții pot prezenta fatigabilitate, pierdere ponderală, dureri, sângerare, mărirea abdomenului, mase tumorale subcutanate și limfadenopatie. Odată ce s-a determinat prezența cancerului metastatic, eforturile pentru diagnostic ar trebui limitate pe evaluarea prezenței unor tumori potențial curabile, de exemplu, limfoame, boala Hodgkin, tumoră a celulelor germinale, cancer ovarian, cancer de cap sau de gât și tumori neuroectodermale primitive, sau tumori la care terapia poate avea valoare paliativă semnificativă, de exemplu, cancer mamar sau de prostată. În general, eforturile de a evalua prezența acestui tip de tumori depinde mai mult de anatomopatolog decât de testele diagnostice clinice costisitoare. Simptomele care se referă la o anumită localizare, un istoric de expunere la agenți carcinogeni sau antecedente de cauterizare a unei leziuni

TABELUL 82-1 EVALUAREA PATOLOGICĂ POSIBILĂ A PROBELOR BIOPSICE DE LA PACIENȚI CU METASTAZE ALE UNEI TUMORI PRIMITIVE NEDETECTATE

Evaluare/trăsături	Sugerarea locului neoplaziei primitive
Histologie (colorație hematoxilin-eozină)	
Corpi psamoma, configurație papilomatoasă	Ovar, tiroidă
Celule cu aspect de inel cu pecete	Stomac
Imunohistologie	
Antigenul comun leucocitar (LCA, CD45)	Neoplasm limfatic
Leu-M1	Boală Hodgkin
Antigenul membranar epitelial	Carcinom
Citokeratină	Carcinom
CEA	Carcinom
HMB45	Melanom
Desmină	Sarcom
Tiroglobulină	Carcinom tiroidian
Calcitonină	Carcinom medular tiroidian
Mioglobină	Rabdomiosarcom
PSA/fosfatază acidă prostatică	Prostată
AFP	Ficat, stomac, celule germinative
Fosfatază alcalină placentară	Celule germinative
Gonadotropină corionică umană β	Celule germinative
Markeri ai celulelor B, T	Neoplasm limfatic
Proteina S-100	Tumoră neuroendocrină, melanom
Proteinele lichidului chistic	Sân, glande sudoripare
Receptori pentru estrogen și progesteron	Sân
Factorul VIII	Sarcom Kaposi, angiosarcom
Factorul de transcripție tiroidiană 1 (TTF-1)	Adenocarcinom pulmonar, tiroidă
Calretinină, mezotelină	Mezoteliom
URO-III, trombomodulină	Vezică urinară
Flowcitometrie	
Markeri ai celulelor B, T	Neoplasm limfatic
Ultrastructură	
Filamente actin-miozinice	Rabdomiosarcom
Granule secretorii	Tumori neuroendocrine
Desmozomi	Carcinom
Premelanozomi	Melanom

TABELUL 82-1 EVALUAREA PATOLOGICĂ POSIBILĂ A PROBELOR BIOPSICE DE LA PACIENȚI CU METASTAZE ALE UNEI TUMORI PRIMITIVE NEDETECTATE (CONTINUARE)

Citogentică	
Izocromozoul 12p; 12q (–)	Celule germinative
t(11;22)	Sarcom Ewing, tumoră neuroectodermală primitivă
t(8;14)[a]	Neoplasm limfatic
3p(–)	Carcinom pulmonar cu celule mici; carcinom renal; mezoteliom
t(X;18)	Sarcom sinovial
t(12;16)	Liposarcom mixoid
t(12;22)	Sarcom cu celule clare (melanomul părților moi)
t(2;13)	Rabdomiosarcom alveolar
1p(–)	Neuroblastom
Analiza receptorilor	
Receptor de estrogen/progesteron	Sân
Studii de biologie moleculară	
Imunoglobuline, *bcl*-2, rearanajre genică a receptorilor celulei T	Neoplasm limfatic

[a] Sau oricare altă rearanjare care implică gena receptorului antigen.
Abrevieri: AFP, alfafetoproteină; CEA, antigen carcinoembrionic; PSA, antigen prostatic specific.

cutanate pot să sugereze un anumit test clinic; revederea atentă a caracteristicilor tumorale microscopice, ultrastructurale, imunologice, ale cariotipului și de biologie moleculară, folosind un volum adecvat de țesut tumoral, reprezintă cea mai importantă caracteristică a demersului diagnostic, în absența unor indicații din anamneză sau examinare clinică (Tabelul 82-1).

Histologie

Aproximativ 60% dintre NPLN sunt adenocarcinoame, 5% sunt carcinoame cu celule scuamoase și 30% sunt neoplasme cu diferențiere slabă, care nu sunt clasificate mai departe prin microscopie optică. Expresia subtipurilor citokeratinei poate reduce aria posibilelor diagnostice (Fig. 82-1).

Prognostic

Pacienții cu carcinoame cu celule scuamoase au o perioadă de supraviețuire medie de 9 luni; cei cu adenocarcinom sau cu tumori neclasificate au o supraviețuire medie de 4-6 luni. Pacienții la care poate fi identificată tumora primitivă au un prognostic mai bun. Afectarea de zone limitate și histologia neuroendocrină sunt factori de prognostic favorabil. Pacienții fără un diagnostic primar trebuie tratați paliativ prin radioterapia leziunilor simptomatice. Tratamentul chimioterapic rareori produce un răspuns, dar întotdeauna are efecte toxice. Anumite caracteristici clinice pot permite efectuarea unei terapii individualizate.

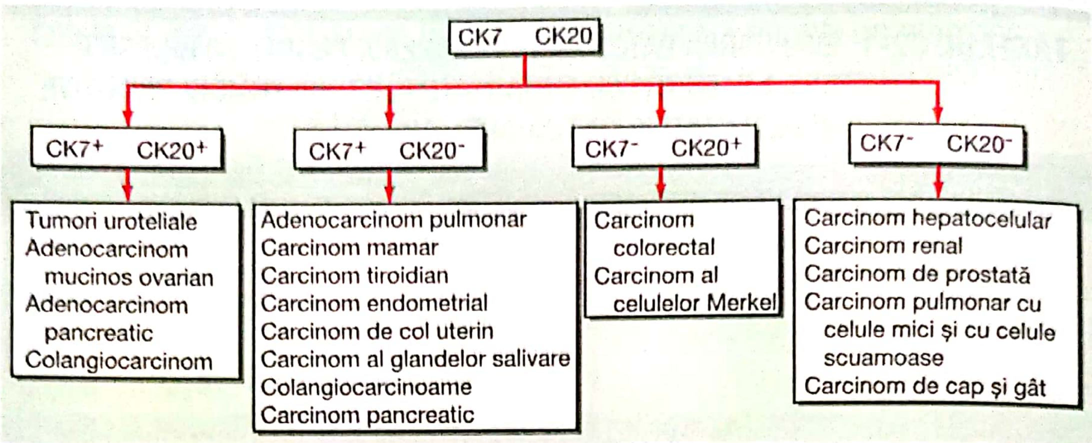


FIGURA 82-1 Abordarea markerilor pentru citokeratină (CK7 și CK20), utilizați în NLPN.

SINDROMUL CANCERULUI NECUNOSCUT AL CELULELOR GERMINATIVE EXTRAGONADALE

La pacienţii cu vârsta < 50 de ani, cu tumori care implică structuri centrale, parenchim pulmonar sau noduli limfatici şi evidenţa creşterii tumorale rapide, tumora celulelor germinative este un diagnostic posibil. Markerii serici tumorali pot fi sau nu crescuţi. Tratamentul cu cisplatină, etoposid şi bleomicină (Cap. 79) poate induce un răspuns la ≥ 25% dintre cazuri şi aproximativ 15% pot fi vindecate. La pacienţii cu tumori care prezintă anomalii ale cromozomului 12 ar trebui făcut un studiu al acestui tip de tratament.

CARCINOMATOZA PERITONEALĂ LA FEMEI

Pacientele care prezintă o masă tumorală pelviană sau durere şi care sunt descoperite că au adenocarcinom difuz în cavitatea peritoneală, dar fără a şti locul de origine al acestuia, probabil că au un carcinom seros papilar peritoneal primitiv. Prezenţa corpilor psamoma la nivelul tumorii şi nivelurile serice crescute ale CA-125 indică originea ovariană. Tratamentul în acest caz constă în rezecţie chirurgicală urmată de chimioterapie combinată cu paclitaxel plus cisplatină sau carboplatină (Cap. 80). Aproximativ 20% dintre paciente răspund la acest tratament, iar 10% pot supravieţui doi ani după diagnostic.

CARCINOMUL UNUI GANGLION LIMFATIC AXILAR LA FEMEI

O astfel de pacientă trebuie să primească terapie adjuvantă pentru cancer mamar, adecvată pentru statusul menopauzal chiar în absenţa unei mase tumorale mamare la examenul fizic sau mamografie şi receptori tumorali pentru estrogen şi progesteron nedeterminaţi sau negativi (Cap. 77). Cu excepţia cazului în care sânul contralateral este iradiat, până la 50% dintre aceste paciente vor dezvolta ulterior o masă tumorală mamară. Deşi aceasta este o situaţie clinică rară, este posibilă supravieţuirea pe termen lung similară celei a pacientelor cu cancer mamar în stadiul II.

METASTAZE OSOASE OSTEOBLASTICE LA BĂRBAŢI

În acest caz posibilitatea cancerului de prostată este mare; trebuie luată în considerare terapia hormonală empirică (leuprolid şi flutamid) (Cap. 81).

METASTAZE ALE GANGLIONILOR LIMFATICI CERVICALI

Chiar dacă panendoscopia nu arată o tumoră primitivă la nivelul capului sau al gâtului, tratamentul cu 5-fluorouracil şi cisplatină poate produce un răspuns, putând conduce la prelungirea duratei de viaţă (Cap. 75).

Pentru mai multe informaţii, vezi Varadhachary G. R., Abbruzzese J. L.: Carcinoma of Unknown Primary, cap. 99, p. 821, în HPIM-18.

CAPITOLUL 83

Sindroamele paraneoplazice endocrine

Atât tumorile benigne, cât şi cele maligne ale ţesutului nonendocrin pot secreta o varietate de hormoni, în principal hormoni peptidici, şi multe dintre ele secretă mai mult de un hormon (Tabelul 83-1). Din punct de vedere clinic, producţia de hormon ectopic este importantă din două motive.

În primul rând, sindroamele endocrine care rezultă pot fi primele manifestări ale neoplasmului sau pot apărea mai târziu în cursul evoluţiei. Uneori manifestările endocrine au semnificaţie mai mare decât tumora în sine, de exemplu, la pacienţii cu o tumoră benignă sau o neoplazie care se dezvoltă lent şi care secretă hormon de eliberare a corticotropinei ce produce sindrom Cushing fulminant. Frecvenţa recunoaşterii producţiei hormonale ectopice variază în funcţie de criteriile utilizate pentru diagnostic. Cele mai frecvente sindroame cu importanţă clinică sunt: hipersecreţia de hormon adrenocorticotrop (ACTH), hipercalcemia şi hipoglicemia. Într-adevăr, secreţia ectopică de ACTH este responsabilă de 15-20% dintre cazurile de sindrom Cushing şi aproximativ 50% dintre pacienţii cu hipercalcemie au mai curând o neoplazie, nu hiperparatiroidism. Din cauza rapidităţii dezvoltării secreţiei hormonale în cazul unor tumori care cresc rapid, diagnosticul poate necesita un grad înalt de suspiciune, iar nivelurile hormonale pot fi mult crescute faţă de manifestări.

În al doilea rând, hormonii ectopici au rol de markeri periferici importanţi pentru neoplasm. Din cauza spectrului larg al secreţiei de hormoni ectopici, evaluările screening ale nivelurilor plasmatice hormonale în scop diagnostic nu sunt eficiente din punct de vedere al costurilor. Totuşi, la pacienţii cu neoplasme cunoscute ca secretoare de hormoni, măsurările seriate ale nivelurilor hormonilor circulanţi pot fi utile ca markeri ai efectuării exciziei tumorale şi pentru eficacitatea radioterapiei sau a chimioterapiei. De asemenea, recurenţa tumorii poate fi marcată de reapariţia unor niveluri plasmatice hormonale crescute, înainte ca masa tumorală să devină evidentă. Totuşi, unele tumori nu secretă hormoni în cazul recurenţei, astfel că evaluarea hormonală nu poate fi considerată o dovadă unică a activităţii tumorale.

TRATAMENT Sindroame paraneoplazice endocrine

Tratamentul tumorilor care produc hormoni ectopici constă, atunci când este posibil, în excizia acestora. Când tumora nu poate fi rezecată sau este incurabilă, terapia specifică poate consta în inhibarea secreţiei hormonale (octreotid pentru acromegalie sau mitotan pentru a inhiba steroidogeneza

TABELUL 83-1 SINDROAME PARANEOPLAZICE CAUZATE DE PRODUCEREA ECTOPICĂ DE HORMONI

Sindromul paraneoplazic	Hormonul ectopic	Tumoră asociată tipic cu acest sindrom[a]
Frecvente		
Hipecalcemia din neoplazie	Proteina asemănătoare hormonului paratiroidian (PTHrP)	Cancer cu celule scuamoase (cap și gât, plămân, piele), mamar, genitourinar, gastrointestinal
	1,25 dihidroxivitamina D	Limfoame
	Hormon paratiroidian (PTH) (rar)	Plămân, ovar
	Prostaglandina E2 (PGE2)	Renal, plămân
Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Vasopresină	Plămân (celule scuamoase, celule mici), gastrointestinal, genitourinar, ovarian
Sindromul Cushing	Hormon adrenocorticotrop (ACTH)	Plămân (celule mici, carcinoid bronșic, adenocarcinom scuamos), timus, celule insulare pancreatice, carcinom medular tiroidian
	Hormon de eliberare a corticotropinei (CRH) (rar)	Celule insulare pancreatice, carcinom, plămân, prostată
	Expresia ectopică a peptidului inhibitor gastric (GIP), hormon luteinizant (LH), gonadotropina corionică umană (hCG), alți receptori cuplați cu proteina G (rar)	Hiperplazia macronodulară suprarenaliană
Mai puțin frecvente		
Hipoglicemia celulelor noninsulare	Factorul de creștere insulin-like (IGF-II)	Tumori mezenchimale, sarcoame, suprarenale, hepatic, gastrointestinal, rinichi, prostată
	Insulină (rar)	Col uterin (carcinom cu celule mici)
Sindrom de feminizare la bărbați	hCG[b]	Cancer testicular (embrionar, seminom), germinom, coriocarcinoame, cancer pulmonar, cancer hepatic, cancer al celulelor insulare pancreatice

TABELUL 83-1 SINDROAME PARANEOPLAZICE CAUZATE DE PRODUCEREA ECTOPICĂ DE HORMONI (CONTINUARE)

Sindromul paraneoplazic	Hormonul ectopic	Tumoră asociată tipic cu acest sindrom[a]
Mai puțin frecvente		
Diaree sau hipermotilitate intestinală	Calcitonină[c]	Cancer pulmonar, cancer de colon, cancer mamar, carcinom tiroidian medular
	Peptid intestinal vasoactiv (VIP)	Cancer de pancreas, feocromocitom, cancer de esofag
Rare		
Osteomalacia oncogenică	Fosfationă [factorul 23 de creștere a fibroblastelor (FGF23)]	Hemangiopericitom, osteoblastom, fibrom, sarcom, tumori cu celule gigantice, cancer de prostată, cancer pulmonar
Acromegalie	Hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)	Cancer al celulelor insulare pancreatice, cancer bronșic și alte carcinoame
	Hormonul de creștere (GH)	Cancer pulmonar, cancer al celulelor insulare pancreatice
Hipertiroidism	Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH)	Molă hidatidiformă, tumori embrionare, struma ovarii
Hipertensiune arterială	Renină	Tumori juxtaglomerulare, cancer renal, cancer pulmonar, cancer de pancreas și ovarian

[a] Numai cele mai frecvente tipuri de tumori se află în tabel. Pentru majoritatea sindroamelor hormonale ectopice, studiile au arătat că tumorile produc unul sau mai mulți hormoni.
[b] hCG este produs de tumorile trofoblastice. Anumite tumori produc cantități disproporționate de subunități hCGα și β. Nivelurile crescute de hCG produc rareori hipertiroidism din cauza legării slabe de receptorii TSH.
[c] Cacitonina este produsă de carcinomul tiroidian medular și este folosită ca marker tumoral.

adrenală și în sindromul de ACTH ectopic) sau blocarea acțiunii hormonului la nivel tisular (desmeclociclină pentru sindromul secreției inadecvate de vasopresină).

HIPERCALCEMIA

Fiind el mai frecvent sindrom paraneoplazic, hipercalcemia din neoplazie este responsabilă pentru 40% dintre toate hipercalcemiile. Dintre pacienții cu cancer care prezintă hipercalcemie, 80% au hipercalcemie umorală mediată de peptidul asemănător hormonului paratiroidian, iar 20% au hipercalcemie osteolitică locală mediată de citokine, cum este interleukina 1, și factorul de necroză tumorală. Multe tipuri de tumori pot produce hipercalcemie(Tabelul 83-1). Simptomele includ stare de rău, oboseală, confuzie, anorexie, dureri

osoase, poliurie, oboseală musculară, constipație, greţuri și vărsături. În cazul unei hipercalcemii marcate, simptomele sunt: confuzie, letargie, comă și deces. Perioada medie de supravieţuire în cazul cancerului hipercalcemic este 1-3 luni. Tratamentul cu soluție salină, furosemid și pamidronat (60-90 mg i.v.) sau zoledronat (4-8 mg i.v.) controlează nivelul calciului în 48 de ore și oprește eliberarea de calciu pentru câteva săptămâni. Bifosfonații orali pot fi utilizați în administrarea cronică. În cazul unei neoplazii hematologice, hipercalcemia poate răspunde la glucocorticoizi.

HIPONATREMIA

Cel mai frecvent descoperită la indivizii asimptomatici în cadrul unei evaluări de rutină, hiponatremia este de obicei cauzată de secreția tumorală de arginin-vasopresină, o afecțiune denumită *sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic* (SIADH). De asemenea, hormonul natriuretic atrial poate determina hiponatremia. SIADH apare cel mai frecvent asociat cu cancerul pulmonar cu celule mici (15%) și cu cancerul la nivelul capului și al gâtului (3%). O varietate mare de medicamente poate produce acest sindrom. Simptomele ca: oboseală, dificultăți de concentrare, greață, oboseală musculară, anorexie și cefalee pot fi controlate prin restricția aportului de lichide la 500 mL/zi sau blocarea efectelor hormonului cu demeclociclină, 600-1200 mg/zi. În cazul hiponatremiei severe (< 115 meq/L) sau al alterării statusului mintal, pot fi necesare hidratarea cu soluție salină normală și furosemid; rata de corecție trebuie să fie < 1 meq/L pe oră pentru a preveni complicațiile.

SINDROMUL SECREȚIEI ECTOPICE DE ACTH

Când ARNm al pro-opiomelanocortinei din tumoră este procesat în ACTH, se poate produce secreția excesivă de glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Pacienții dezvoltă sindrom Cushing cu alcaloză hipokaliemică, oboseală musculară, hipertensiune arterială și hiperglicemie. aproape jumătate dintre cazuri apar în cancerul pulmonar cu celule mici. Producerea de ACTH influențează negativ prognosticul. Pentru a inhiba sinteza de steroizi adrenalieni se poate administra ketoconazol (400-1200 mg/zi) sau metyrapon (1-4 g/zi).

Pentru mai multe informații, vezi Jameson J. L., Longo D. L.: Paraneoplastic Syndromes: Endocrinologic/Hematologic, cap. 100. p. 826, în HPIM-18.

CAPITOLUL 84

Sindroame paraneoplazice neurologice

Bolile neurologice paraneoplazice sunt sindroame legate de o neoplazie, care pot afecta orice parte a sistemului nervos; sunt cauzate de alte mecanisme decât metastazele sau complicațiile cancerului (coagulopatii, accident vascular cerebral, boli metabolice sau nutriționale, infecții și efecte secundare ale terapiei anticanceroase). La 60% dintre pacienți, simptomele neurologice preced diagnosticul

osoase, poliurie, oboseală musculară, constipație, grețuri și vărsături. În cazul unei hipercalcemii marcate, simptomele sunt: confuzie, letargie, comă și deces. Perioada medie de supraviețuire în cazul cancerului hipercalcemic este 1-3 luni. Tratamentul cu soluție salină, furosemid și pamidronat (60-90 mg i.v.) sau zoledronat (4-8 mg i.v.) controlează nivelul calciului în 48 de ore și oprește eliberarea de calciu pentru câteva săptămâni. Bifosfonații orali pot fi utilizați în administrarea cronică. În cazul unei neoplazii hematologice, hipercalcemia poate răspunde la glucocorticoizi.

HIPONATREMIA

Cel mai frecvent descoperită la indivizii asimptomatici în cadrul unei evaluări de rutină, hiponatremia este de obicei cauzată de secreția tumorală de arginin-vasopresină, o afecțiune denumită *sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic* (SIADH). De asemenea, hormonul natriuretic atrial poate determina hiponatremia. SIADH apare cel mai frecvent asociat cu cancerul pulmonar cu celule mici (15%) și cu cancerul la nivelul capului și al gâtului (3%). O varietate mare de medicamente poate produce acest sindrom. Simptomele ca: oboseală, dificultăți de concentrare, greață, oboseală musculară, anorexie și cefalee pot fi controlate prin restricția aportului de lichide la 500 mL/zi sau blocarea efectelor hormonului cu demeclociclină, 600-1200 mg/zi. În cazul hiponatremiei severe (< 115 meq/L) sau al alterării statusului mintal, pot fi necesare hidratarea cu soluție salină normală și furosemid; rata de corecție trebuie să fie < 1 meq/L pe oră pentru a preveni complicațiile.

SINDROMUL SECREȚIEI ECTOPICE DE ACTH

Când ARNm al pro-opiomelanocortinei din tumoră este procesat în ACTH, se poate produce secreția excesivă de glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Pacienții dezvoltă sindrom Cushing cu alcaloză hipokaliemică, oboseală musculară, hipertensiune arterială și hiperglicemie. aproape jumătate dintre cazuri apar în cancerul pulmonar cu celule mici. Producerea de ACTH influențează negativ prognosticul. Pentru a inhiba sinteza de steroizi adrenalieni se poate administra ketoconazol (400-1200 mg/zi) sau metyrapon (1-4 g/zi).

Pentru mai multe informații, vezi Jameson J. L., Longo D. L.: Paraneoplastic Syndromes: Endocrinologic/Hematologic, cap. 100. p. 826, în HPIM-18.

CAPITOLUL 84

Sindroame paraneoplazice neurologice

Bolile neurologice paraneoplazice sunt sindroame legate de o neoplazie, care pot afecta orice parte a sistemului nervos; sunt cauzate de alte mecanisme decât metastazele sau complicațiile cancerului (coagulopatii, accident vascular cerebral, boli metabolice sau nutriționale, infecții și efecte secundare ale terapiei anticanceroase). La 60% dintre pacienți, simptomele neurologice preced diagnosticul

TABELUL 84-1 SINDROAME PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS

Sindroame clasice: apar de obicei în asociere cu o neoplazie	Sindroame neclasice: pot apărea cu sau fără asociere cu o neoplazie
Encefalomielită	Encefalita trunchiului cerebral
Encefalită limbică	Sindromul omului înțepenit
Degenerescență cerebrală (adult)	Mielopatia necrozantă
Opsoclonie – mioclonie	Boala de neuron motor
Neuropatie senzorială subacută	Sindromul Guillain-Barré
Pareză sau pseudoobstrucție gastrică	Neuropatia senzitivo-motorie mixtă subacută și cronică
Dermatomiozită (adult)	Neuropatia asociată cu discrazia plasmocitelor și limfom
Sindromul miastenic Lambert-Eaton	Vasculita nervului
Cancer sau melanom asociat cu retinopatie	Neuropatie autonomă pură
	Miopatie acută necrozantă
	Polimiozită
	Vasculită musculară
	Neuropatie optică
	Proliferare melanocitară uveală difuză bilaterală

cancerului. Sindroamele neurologice paraneoplazice apar la 0,5-1% dintre toţi pacienţii cu cancer, la 2-3% dintre pacienţii cu neuroblastom sau cancer pulmonar cu celule mici şi la 30-50% dintre pacienţii cu timom sau mielom sclerotic.

MANIFESTĂRI CLINICE

Recunoaşterea unui sindrom paraneoplazic distinct (Tabelul 84-1) ar trebui să determine căutarea unei neoplazii, ca şi tratamentul prompt al tumorii, pentru a îmbunătăţi evoluţia sindromului; multe dintre aceste afecţiuni pot apărea şi în absenţa unui cancer. Diagnosticul se bazează pe modelul clinic, excluderea altor boli legate de cancer, confirmarea prin studii de laborator a prezenţei anticorpilor în ser sau LCR sau teste de electrodiagnostic. Majoritatea sindroamelor paraneoplazice neurologice sunt mediate imunologic, prin proteinele neuronale exprimate în tumori. Sindroamele paraneoplazice neurologice asociate cu răspuns imun împotriva antigenilor celulari răspund adesea slab la tratament (Tabelul 84-2), în timp ce acelea asociate cu anticorpi împotriva antigenilor de pe suprafaţa neuronilor din SNC sau de la nivelul sinapselor neuromusculare răspund mai bine la imunoterapie (Tabelul 84-3). Pentru orice tip de sindrom paraneoplazic, dacă anticorpii antineuronali sunt negativi, diagnosticul se bazează pe demonstrarea cancerului şi pe excluderea altor boli legate de neoplazie sau independente. CT al întregului organism asociată cu PET descoperă adesea tumori nedetectate prin alte teste.

TABELUL 84-2 ANTICORPI ÎMPOTRIVA ANTIGENELOR CELULARE, SINDROAME ȘI CANCERE ASOCIATE

Anticorp	Sindrom neurologic asociat	Tumori
Anti-Hu	Encefalomielită, neuropatie senzorială subacută	Cancer pulmonar cu celule mici
Anti-Yo	Degenerescență cerebelară	Cancer ovarian, cancer mamar
Anti-Ri	Degenerescență cerebelară, opsoclonie	Cancer mamar, cancer ginecologic, cancer pulmonar cu celule mici
Anti-Tr	Degenerescență cerebelară	Limfom Hodgkin
Anti-CV_2/CRMP5	Encefalomielită, coree, nevrită optică, uveită, neuropatie periferică	Cancer pulmonar cu celule mici, timom, altele
Proteine anti-Ma	Encefalită limbică, hipotalamică, de trunchi cerebral	Cancer testicular (Ma2) altele (Ma)
Anti-amfifizin	Sindromul omului rigid encefalomielită	Cancer mamar, SCLC
Recoverina, anticorpi celulari bipolari, altele[a]	Retinopatie legată de cancer (CAR)	Cancer pulmonar cu celule mici, melanom (MAR)
	Retinopatie asociată cu melanom (MAR)	
Anti-GAD	Sindromul omului rigid, sindroame cerebelare	Asociere tumorală rară (timom)

[a] Au fost identificați mai mulți antigeni țintă.
Abrevieri: SCLC, cancer pulmonar cu celule mici.

Sindroame paraneoplazice ale sistemului nervos central și ale ganglionilor rădăcinii dorsale

RMN-ul și analiza LCR sunt importante pentru eliminarea diagnosticului de complicații neurologice din cauza răspândirii directe a cancerului. În majoritatea acestor sindroame paraneoplazice, caracteristicile RMN sunt nespecifice. Analiza LCR arată: pleiocitoză ușoară sau moderată (< 200 de celule mononucleare, predominant limfocite), creșterea concentrației proteinelor, sinteza intratecală de IgG și prezența variabilă de benzi oligoclonale.

- *Encefalita limbică* se caracterizează prin confuzie, depresie, agitație, anxietate, deficite severe ale memoriei pe termen scurt, convulsii parțiale complexe și demență; de obicei, RMN arată anomalii ale lobului temporal medial unilateral sau bilateral.
- *Degenerescența cerebelară paraneoplazică* debutează cu amețeli, oscilopsie, vedere dublă sau încețoșată, grețuri și vărsături; după câteva zile sau săptămâni pot apărea disartrie, ataxie a mersului și a membrelor și disfagie variabilă.
- *Sindromul de opsoclonie-mioclonie* constă în mișcări oculare involuntare, dezordonate, în toate direcțiile, asociate cu mioclonii; se asociază frecvent cu ataxia.

TABELUL 84-2 ANTICORPI ÎMPOTRIVA ANTIGENELOR CELULARE, SINDROAME ȘI CANCERE ASOCIATE

Anticorp	Sindrom neurologic asociat	Tumori
Anti-Hu	Encefalomielită, neuropatie senzorială subacută	Cancer pulmonar cu celule mici
Anti-Yo	Degenerescență cerebelară	Cancer ovarian, cancer mamar
Anti-Ri	Degenerescență cerebelară, opsoclonie	Cancer mamar, cancer ginecologic, cancer pulmonar cu celule mici
Anti-Tr	Degenerescență cerebelară	Limfom Hodgkin
Anti-CV_2/CRMP5	Encefalomielită, coree, nevrită optică, uveită, neuropatie periferică	Cancer pulmonar cu celule mici, timom, altele
Proteine anti-Ma	Encefalită limbică, hipotalamică, de trunchi cerebral	Cancer testicular (Ma2) altele (Ma)
Anti-amfifizin	Sindromul omului rigid encefalomielită	Cancer mamar, SCLC
Recoverina, anticorpi celulari bipolari, altele[a]	Retinopatie legată de cancer (CAR)	Cancer pulmonar cu celule mici, melanom (MAR)
	Retinopatie asociată cu melanom (MAR)	
Anti-GAD	Sindromul omului rigid, sindroame cerebelare	Asociere tumorală rară (timom)

[a] Au fost identificați mai mulți antigeni țintă.
Abrevieri: SCLC, cancer pulmonar cu celule mici.

Sindroame paraneoplazice ale sistemului nervos central și ale ganglionilor rădăcinii dorsale

RMN-ul și analiza LCR sunt importante pentru eliminarea diagnosticului de complicații neurologice din cauza răspândirii directe a cancerului. În majoritatea acestor sindroame paraneoplazice, caracteristicile RMN sunt nespecifice. Analiza LCR arată: pleiocitoză ușoară sau moderată (< 200 de celule mononucleare, predominant limfocite), creșterea concentrației proteinelor, sinteza intratecală de IgG și prezența variabilă de benzi oligoclonale.

- *Encefalita limbică* se caracterizează prin confuzie, depresie, agitație, anxietate, deficite severe ale memoriei pe termen scurt, convulsii parțiale complexe și demență; de obicei, RMN arată anomalii ale lobului temporal medial unilateral sau bilateral.
- *Degenerescența cerebelară paraneoplazică* debutează cu amețeli, oscilopsie, vedere dublă sau încețoșată, grețuri și vărsături; după câteva zile sau săptămâni pot apărea disartrie, ataxie a mersului și a membrelor și disfagie variabilă.
- *Sindromul de opsoclonie-mioclonie* constă în mișcări oculare involuntare, dezordonate, în toate direcțiile, asociate cu mioclonii; se asociază frecvent cu ataxia.

TABELUL 84-3 ANTICORPI ANTI-SUPRAFAȚĂ CELULARĂ SAU ANTIGENE SINAPTICE, SINDROAME ȘI TUMORI ASOCIATE

Anticorpi	Sindrom neurologic	Tumoră asociată
Anti-AChR (mușchi)[a]	Miastenia gravis	Timom
Anti-AChR (neuronal)[a]	Neuropatie autonomă	Cancer pulmonar cu celule mici
Proteine anti-VGKC[b] (LGI1, Caspr2)	Neuromiotonie, encefalită limbică	Timom, cancer pulmonar cu celule mici
Anti-VGCC[c]	Sindrom miastenic Lambert-Eaton, degenerescență cerebelară	Carcinom pulmonar cu celule mici
Anti-NMDAR[d]	Encefalită anti-NMDAR	Teratom
Anti-AMPAR[d]	Encefalită limbică cu recidive	Cancer pulmonar cu celule mici, timom, cancer mamar
Anti-$GABA_BR$[d]	Encefalită limbică, convulsii	Cancer pulmonar cu celule mici, cancer neuroendocrin
Receptor pentru glicină[d]	Encefalomielită cu rigiditate, sindromul omului rigid	Cancer pulmonar

[a] A fost demonstrat un rol patogenic direct al acestor anticorpi.
[b] Proteinele anti-VGKC sunt patogene în anumite tipuri de neuromiotonie.
[c] Anticorpii anti-VGCC sunt patogeni pentru sindromul miastenic Lambert-Eaton.
[d] Acești anticorpi sunt puternic suspectați ca fiind patogeni.
Abrevieri: AChR, receptor pentru acetilcolină; AMPAR, receptor pentru α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-acid proprionic; $GABA_BR$, receptor pentru acidul gama-amino-butiric B; GAD, decarboxilaza acidului glutamic; NMDAR, receptor pentru *N*-metil-d-aspartant; VGCC, canal de calciu dependent de voltaj.

- *Mielopatia necrotizantă acută.* Incidența sindroamelor paraneoplazice ale măduvei spinării a scăzut în ultimii ani, dar nu se știe dacă acest fenomen este datorat îmbunătățirii intervențiilor oncologice sau unei detectări mai bune a etiologiilor nonparaneoplazice.
- *Retinopatia paraneoplazică* implică disfuncția celulelor cu conuri și bastonașe, caracterizată prin fotosensibilitate, pierderea progresivă a vederii și a percepției culorilor; scotoame inelare și centrale, cecitate nocturnă și atenuarea răspunsului fotopic și scotopic pe electroretinogramă (ERG).
- *Ganglionopatia la nivelul rădăcinii dorsale* (neuropatie senzorială) se caracterizează prin deficite senzoriale care pot fi simetrice sau asimetrice, disestezie dureroasă, dureri radiculare și reflexe reduse sau absente; pot fi implicate toate modalitățile senzoriale.

Sindroame neoplazice ce afectează nervii și mușchii

Aceste afecțiuni pot apărea oricând în timpul evoluției bolii neoplazice. Studiile de imunofixare în ser și urină trebuie luate în considerare la pacienții

cu neuropatie periferică de cauză necunoscută; descoperirea unei gamopatii monoclonale sugerează necesitatea unor studii suplimentare pentru detectarea unei malignități a celulelor B sau a plasmocitelor. În neuropatiile paraneoplazice, anticorpii antineuronali utili pentru diagnostic sunt limitați la anti CV_2/CRMP5 și anti-Hu.

Miastenia gravis este discutată în Capitolul 206 și dermatomiozita în Capitolul 207.

TRATAMENT Sindroame paraneoplazice neurologice

- Tratamentul sindroamelor paraneoplazice neurologice se concentrează în principal pe recunoașterea și controlul neoplaziei subiacente; au fost raportate stabilizarea sau ameliorarea simptomelor la pacienții la care tumora este controlată eficient.
- A fost descris un răspuns variabil după tratamentul cu glucocorticoizi și alte medicamente imunosupresoare, ca și cu Ig i.v. și plasmafereză.
- Aceste sindroame paraneoplazice neurologice cauzate de anticorpi anti-suprafață celulară sau antigene sinaptice răspund mult mai bine la tratament.

Pentru mai multe informații, vezi Dalmau J., Rosenfeld M. R.: Paraneoplastic Neurologic Syndromes, cap. 101, p. 833, în HPIM-18.

CAPITOLUL 85

Diagnosticul bolilor infecțioase

Diagnosticul de laborator al infecțiilor necesită evidențierea, fie directă, fie indirectă, a agenților virali, bacterieni, micotici sau parazitari din țesuturile, lichidele sau excrețiile gazdei. Metodele tradiționale de detecție (microscopie și caracterizare fenotipică) sunt consumatoare de timp și sunt din ce în ce mai des înlocuite cu probe de sondare a acizilor nucleici.

MICROSCOPIE

- Frotiul umed: este cea mai simplă metodă de evaluare microscopică, putând fi utilizată pentru anumite microorganisme de dimensiuni mari și/sau mobile. De exemplu, combinația frotiu umed cu iluminarea de câmp întunecat permite detectarea spirochetelor în leziunile genitale sau a microorganismelor *Borrelia* și *Leptospira* în sânge.
  - Elementele fungice pot fi identificate, în probele recoltate prin abraziunea tegumentului, prin folosirea frotiului umed preparat cu KOH 10%.
  - Unele frotiuri umede sunt supuse colorării pentru a îmbunătăți detecția și identificarea morfologică – de exemplu, cerneala de India pentru vizualizarea criptocitelor incapsulate în LCR și lactofenol colorat bleu pentru identificarea morfologică a elementelor fungice.
- Colorarea: tehnicile de colorare permit observarea cu acuratețe a microorganismelor.
  - Colorația Gram: permite diferențierea între microorganismele cu perete celular gros peptidoglicanic (Gram-pozitive) și cele cu perete celular subțire peptidoglicanic și membrane celulare care pot fi dizolvate cu alcool sau acetonă (Gram-negative).
    - Această colorație este în mod special utilă pentru examinarea sputei în scopul detectării prezenței polimorfonuclearelor și a bacteriilor. Prezența a > 10 celule epiteliale per câmp de putere joasă și a mai multor tipuri de bacterii sugerează contaminarea cu microfloră orală.
    - În fluidele în mod normale sterile (de exemplu, LCR, lichid pleural și articular), detectarea de bacterii sugerează etiologia infecțioasă (Fig. 85-1) și se corelează cu prezența a > 10^4 bacterii/mL.
    - Sensibilitatea este mărită prin centrifugare înainte de colorare.
  - Colorația pentru acid-alcool rezistenți: identifică microorganismele capabile să rețină colorantul carbolfuxină după spălarea cu un solvent acid/organic (de exemplu, *Mycobacterium spp*). Modificări ale acestei proceduri permit detectarea microorganismelor slab acid-alcool-rezistente (de exemplu, *Nocardia*).
  - Colorațiile imunofluorescente: folosesc anticorpi – fie marcați direct cu un compus fluorescent, fie detectați indirect printr-un anticorp imunofluorescent secundar – pentru a evidenția antigenele virale (de exemplu,

Microorganisme Gram-negative

	Doar GRx	Oxidază +	Oxidază –	Dificil	Anaerobe	Curbe
Bacili		*Pseudomonas* *Aeronomonas* *Pasteurella* Altele	*Enterobacteriaceae* Altele	*Haemophilus* *Legionella* *Bordetella* *Brucella* *Francisella* Altele	*Bacteroides* *Prevotella* *Fresobacterium* Altele	*Vibrio* *Capmpylo-*
Coci	*Neisseria* *Branhamella*				*Veillonella* *Acidaminococcus* *Mega sphaera*	

Microorganisme Gram-pozitive

	Ramificate	Spori	Acido-rezistenți	Catalază +	Catalază –
Bacili	*Nocardia* *Actinomyces* *Bifidobacterium*	*Clostridium* *Bacillus*	*Mycobacterium*	*Corynebacterium* *Listeria* Altele	*Lactobacillus* Altele
Coci				*Staphylococcus* *Micrococcus* Altele	*Streptococcus*

FIGURA 85-1 Interpretarea colorației Gram.

CMV, HSV și virusurile respiratorii) în celulele din culturi și bacteriile dificil de cultivat (de exemplu, *Legionella pneumophila*).

DETECTAREA MACROSCOPICĂ A ANTIGENELOR

- Tehnica aglutinării cu latex și tehnica imunoenzimatică (EIA) sunt metode rapide și ieftine de identificare a bacteriilor, virusurilor sau a toxinelor bacteriene extracelulare, folosind antigene proteice sau polizaharidice.
- Aceste tehnici pot fi efectuate direct pe eșantioanele clinice sau după creșterea microorganismelor în laborator.

DETECTAREA PRIN CULTURĂ

- Succesul efortului de a cultiva un agent patogen specific depinde adeseori de procesul de cultivare și de transport coroborat cu algoritmul de procesare în laborator potrivit pentru specimen. Instrucțiunile pentru colectare și transport sunt enumerate în Tabelul 85-1.
- Izolarea agentului patogen se bazează pe folosirea mediilor artificiale concepute pentru a întreține creșterea bacteriilor in vitro. Odată ce bacteria fost izolată, se folosesc diferite metode de caracterizare a izolatelor specifice (de exemplu, fenotiparea pe baza funcțiilor metabolice și enzimatice, cromatografia cu gaz-lichid, sondele de acizi nucleici).
- Virusurile cresc pe un monostrat de celule sensibile la infecția cu agentul viral suspectat. După incubație, celulele sunt examinate în vederea depistării efectelor citopatice sau se efectuează studii imuno-fluorescență pentru detectarea antigenelor virale.

METODE SEROLOGICE

- Măsurarea anticorpilor serici furnizează un marker indirect al infecției curente sau anterioare cu un anume agent patogenic.
- Testele serologice cantitative detectează creșterea titrului de anticorpi, utilizând eșantioane pereche, obținute la debutul bolii și apoi după 10-15 zile (faza acută și faza de convalescență). O creștere de patru ori a titrului de anticorpi este considerată o dovadă a infecției acute.
- De asemenea, testele serologice sunt utilizate pentru a documenta nivelurile de protecție ale anticorpilor, în special în afecțiunile pentru care sunt disponibile vaccinuri (de exemplu, rubeola, infecțiile cu VZV).

SONDELE DE ACIZI NUCLEICI

- Tehnicile pentru detecția și cuantificarea secvențelor specifice de ADN și ARN din probele clinice au devenit metodele de bază pentru diagnosticul infecțiilor și sunt utilizate pentru:
  1. detectarea și/sau cuantificarea agenților patogeni specifici în probele clinice (de exemplu, *Neisseria gonorheae*, HIV);
  2. pentru identificarea microorganismelor care sunt greu de cultivat sau identificat prin metode convenționale (de exemplu, *Tropheryma whipplei*, *Legionella*);
  3. pentru a determina dacă doi sau mai mulți agenți patogeni izolați aparțin aceleiași clone sau tulpini;
  4. pentru a predicționa sensibilitatea (tipică pentru virusuri) la antibiotic (de exemplu, HIV, *Myobacterium tuberculosis*).
- Sensibilitatea și specificitatea metodei pentru detecție directă sunt comparabile cu ale majorității metodelor tradiționale, inclusiv EIA și cultivare.

TABELUL 85-1 INSTRUCȚIUNI PENTRU COLECTAREA ȘI TRANSPORTUL PROBELOR ÎN VEDEREA CULTIVĂRII

Notă: Laboratorul de microbiologie trebuie informat cu privire la originea produsului patologic recoltat și infecția care este suspectată. Aceste informații sunt importante pentru selectarea mediului de cultură și a duratei de cultivare.

Tipul culturii	Produs	Volum minim	Recipient	Observații
Sânge				
Sânge pentru culturi uzuale (hemoculturi pentru aerobi, anaerobi, levuri)	Sânge integral	Câte 10 mL în 2 sticluțe pentru adulți și copii; câte 5 mL (dacă este posibil) în 2 sticluțe pentru sugari; mai puțin pentru nou-născuți	Vezi mai jos[a]	Vezi mai jos[b]
Sânge pentru culturi fungice și de *Mycobacterium*	Sânge integral	Câte 10 mL în 2 sticluțe sau eprubete de separare, dacă așa cere laboratorul	La fel ca pentru hemoculturile uzuale	Se specifică „pentru incubație prelungită", dacă agentul fungic necesită 4 săptămâni sau mai mult pentru a crește.
Sânge, Isolator (liză prin centrifugare)	Sânge integral	10 mL	Eprubete de separare (Isolator)	Procedeu utilizat în special pentru fungi, *Mycobacterium* sau alte microorganisme aerobe dificil de cultivat ori pentru eliminarea antibioticelor din sângele cultivat, în care microorganismele sunt concentrate prin centrifugare.
Tractul respirator				
Nas	Secreție nazală	1 tampon	Sistem de transport steril cu mediu adecvat de transport	Pot fi utilizate tampoane de recoltare din alginat de calciu.
Faringe	Secreție la nivelul faringelui posterior,	1 tampon	Sistem de transport steril cu mediu adecvat de transport	Vezi mai jos[c]

	al zonelor ulcerative sau purulente			
Spută	Spută proaspătă (nu salivă)	2 mL	Sistem special de colectare a sputei sau recipient steril cu capac filetat	*Motiv de respingere*: materialul recoltat trebuie să fie spută, nu salivă. Examenul prin colorație Gram, cu evidențierea celulelor epiteliale și polimorfonuclearelor (PMN), poate constitui o parte importantă a procesului de analiză. Probele de spută obținute prin metode de provocare nu trebuie respinse.
Aspirat bronșic	Aspirat transtraheal, material recoltat prin bronhoscopie sau aspirat bronșic	1 mL de aspirat sau peria de biopsie bronșică în mediu de transport	Eprubetă pentru aspirat steril, tub bronhoscopic sau peria bronhoscopică în recipient steril	În funcție de suspiciunea diagnostică (de exemplu, *Pneumocystis*), pot fi necesare precauții suplimentare.
Scaun				
Scaun pentru culturi uzuale: *Salmonella, Shigella* sau *Campylobacter*	Frotiu rectal (de preferat, scaun proaspăt eliminat spontan.	1 g de materii fecale sau două frotiuri rectale	Recipient de carton plastifiat sau de plastic cu capac închis ermetic; sunt acceptate și alte recipiente ermetice	Dacă se suspectează prezența microorganismelor din genul *Vibrio*, trebuie anunțat laboratorul și este necesară utilizarea unor eprubete speciale de colectare și transport.
Scaun pentru *Yersinia, E. coli* 0157	Scaun proaspăt eliminat spontan	1 g	Recipient de carton plastifiat sau de plastic, cu capac închis ermetic	*Limite*: procedura necesită utilizarea tehnicilor de îmbogățire.
Scaun pentru *Aeromonas* și *Plesiomonas*	Scaun proaspăt eliminat spontan	1 g	Recipient de carton plastifiat sau de plastic, cu capac închis ermetic	*Limite*: pe lângă cultura pentru aceste microorganisme, trebuie realizate culturi și pentru alți patogeni enterici.

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 85-1 INSTRUCȚIUNI PENTRU COLECTAREA ȘI TRANSPORTUL PROBELOR ÎN VEDEREA CULTIVĂRII (CONTINUARE)

Tipul culturii	Produs	Volum minim	Recipient	Observații
Tractul urogenital				
Urină	Urină eliminată după igienă atentă sau colectarea prin cateter	0,5 mL	Recipient ermetic steril sau eprubetă specială pentru transportul urinei	Vezi mai jos[d]
Secreții urogenitale	Secreție vaginală, uretrală sau cervicală, lichid din cavitatea uterină, lichid prostatic etc.	1 tampon sau 0,5 mL lichid	Recipient cu mediu de transport Amies sau alt mediu similar îmbogățit, mediu pentru *Streptococcus* de grup B; pentru *Neisseria gonorrhoeae*, se preferă inocularea directă	Trebuie evitată recoltarea secreției vaginale pentru cultură „uzuală“, dacă nu se suspectează un anumit agent patogen; pentru identificarea mai multor microorganisme (*Streptococus* de grup B, *Trichomonas, Chlamydia* sau *Candida*), trebuie recoltate probe separate pentru fiecare microorganism.
Fluide corporale, aspirate și țesuturi				
Lichid cefalorahidian (puncție lombară)	Lichid cefalorahidian	1 mL pentru culturi uzuale; ≥ 5 mL pentru *Mycobacterium*	Eprubetă sterilă cu dop ermetic	Nu se refrigerează; se transportă la laborator cât mai repede
Fluide corporale	Fluide aspirate aseptic	1 mL pentru culturi uzuale	Eprubetă sterilă cu dop ermetic; proba trebuie transportată în seringa utilizată pentru recoltare, dacă acesteia i se atașează un capac	Pentru anumite fluide (de exemplu, lichid de lavaj peritoneal), un volum cât mai mare de fluid favorizează detectarea bacteriilor aflate în număr mic în produs

Produs biopsic sau de aspirație	Țesut recoltat prin intervenție chirurgicală, os, măduvă osoasă tratată cu anticoagulant, material biopsic sau alte materiale recoltate din zone în mod normal sterile	1 mL lichid sau 1 g țesut	Sistem de transport steril cu mediu de transport; pentru probele de țesut – sticlă sau borcan steril	Identificarea corectă a probelor și a provenienței acestora are o importanță majoră; trebuie recoltată o cantitate suficientă de țesut pentru analize microbiologice și histopatologice.
Plăgi	Puroi, material de colecție din plagă sau abces obținut fără contaminarea cu microfloră normală	2 tampoane sau 0,5 mL puroi	Sistem de transport steril sau eprubetă sterilă cu dop ermetic; pentru culturi anaerobe – sistem de transport în condiții anaerobe sau seringă închisă	*Colectare*: când este posibil, materialul de abces sau alte fluide trebuie colectate într-o seringă (decât cu un tampon) pentru a se asigura un mediu anaerob și un volum colectat suficient.
Recomandări speciale				
Fungi	Pot fi utilizate produsele de cultură menționate mai sus; pentru cultura fungilor, trebuie recoltată urina sau sputa de dimineață	1 mL sau după cum se specifică anterior pentru fiecare produs; pentru analiza urinei, pot fi utile volume mari	Recipient steril ermetic	Colectare: materialul recoltat trebuie transportat la laborator în interval de o oră. Trebuie evitată contaminarea cu flora normală de la nivelul pielii, al tractului vaginal sau al altor suprafețe ale corpului.
Mycobacterium (bacilli acidorezistenți)	Spută, țesut, urină, lichide corporale	10 mL lichid sau mici fragmente de țesut. Nu se utilizează tampoane.	Recipient steril ermetic	Detectarea speciilor de *Mycobacterium* este favorizată de utilizarea tehnicilor de concentrație. Frotiurile și culturile din lichidele pleurale, peritoneale și pericardiale sunt adeseori sărace. Se recomandă realizarea mai multor culturi pentru același pacient. Cultura în mediu lichid scurtează timpul de detectare a microorganismelor.

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 85-1 INSTRUCȚIUNI PENTRU COLECTAREA ȘI TRANSPORTUL PROBELOR ÎN VEDEREA CULTIVĂRII (CONTINUARE)

Tipul culturii	Produs	Volum minim	Recipient	Observații
Recomandări speciale (continuare)				
Legionella	Lichid pleural, biopsie pulmonară, lichid de lavaj bronhoalveolar, biopsie bronșică/transbronșică. Transportul imediat la laborator este de o importanță majoră.	1 mL de lichid; probă de țesut de orice mărime (de preferat de 0,5 g)	—	—
Microorganisme anaerobe	Material de abces sau fluid corporal	1 mL de lichid, 1 g de țesut sau 2 tampoane	Este necesară utilizarea unui sistem de transport în condiții anaerobe.[e]	Pe lângă cultura microorganismelor strict anaerobe, trebuie realizate culturi și pentru bacterii facultativ anaerobe.
Virusuri [f]	Secreții de pe tractul respirator, aspirate de spălătură de pe tractul respirator, secreție nazală, probe de sânge (inclusiv peliculă leucocitară), secreție vaginală sau rectală, secreții de la nivelul leziunilor tegumentare suspecte, probe de scaun (în unele cazuri)	1 mL de lichid, 1 tampon sau 1 g de scaun (fiecare în mediul adecvat de transport	În general, sunt suficiente recipiente sterile pentru fluide sau scaun ori sistemele pentru cultură virală în cazul tampoanelor (păstrate în gheață, dar nu congelate). Pentru plasmă sau peliculă leucocitară – eprubete sterile (păstrate la 4-8°C). Dacă probele trebuie păstrate mai mult timp, se recomandă de obicei congelarea la –80°C.	Majoritatea probelor sunt transportate în medii de transport cu antibiotic pentru prevenirea suprainfectării bacteriene și a inactivării virusurilor. Multe probe trebuie păstrate la rece, dar nu congelate, și transportate imediat la laborator. Procedurile și mediile de transport utilizate diferă în funcție de agentul suspectat și de durata transportului.

[a] Pentru probele recoltate de la adulți și copii, trebuie utilizate două sticluțe (mai mici, pentru uz pediatric)> una cu dextroză-fosfat, soia triptică sau alt bulion adecvat și cealaltă cu tioglicolat sau alt bulion conținând agenți reducători pentru izolarea microorganismelor strict anaerobe. Pentru situații speciale (de exemplu, suspiciune de infecție fungică, endocardită cu cultură negativă sau microbacteriemie), trebuie utilizate alte sisteme de colectare a sângelui (sisteme Isolator; vezi tabelul).

[b] *Colectare:* trebuie aplicate metode de dezinfecție pentru pacient și de sterilizare pentru sticlă. Nu trebuie permisă pătrunderea aerului în sticlele cu bulion de cultur[anaerobică. *Foarte important*: nu există teste microbiologice de importanță clinică mai mare decât detectarea agenților patogeni prezenți în sânge. Identificarea rapidă a agenților bacterieni și fungici este un factor determinant pentru viața pacienților. Prezența bacteriilor în sânge poate fi continuă (în endocardite, sepsis în stadiu avansat, în fazele incipiente ale salmonelozei și ale brucelozei) sau intermitentă (în majoritatea infecțiilor bacteriene). Majoritatea sistemelor de transport al sângelui pentru cultură conțin 2 sticluțe cu medii nutritive cu bulion: una pentru cultura microorganismelor aerobe și facultativ anaerobe, și una care să mențină în condiții anaerobe. Dacă însă este suspectată o bacteriemie/fungemie continu[, înainte de instituirea terapiei, trebuie recoltate 2-3 eșantioane pentru probe, chiar mai multe dacă se suspectează prezența unor microorganisme ce se dezvoltă greu în culturi. În cazul bacteriemiei intermitente, se recoltează 2-3 probe pe oră în primele 24 ore.

[c] Microflora normală include streptococci alfa-hemolitici, specii saprofite de *Neisseria*, bacili difterici, stafilococi. Cultura aerobă a secrețiilor de la nivelul gâtului (care se realizează uzual) urmărește evidențierea streptococilor beta-hemolitici și a altor microorganisme potențial patogene. Chiar dacă sunt considerate ca făcând parte din flora normală, majoritatea laboratoarelor pun în evidență, la cerere, și microorganisme din speciile *Streptococcus aureus, Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae*. Dacă se suspectează prezența speciilor *Neisseria gonorrhoeae* și *Corynebacterium diptheriae*, sunt necesare culturi speciale.

[d] (1) Pentru probele recoltate în condiții speciale de igienă, de la jumătatea jetului urinar sau prin sondă permanentă, care conțin peste 50 000 de microorganisme/mL și din care se izolează maximum trei specii microbiene, microorganismele trebuie identificate. (2) În cazul probelor recoltate prin cateterizare sau puncție vezicală, trebuie realizate teste complete de identificare a tuturor microorganismelor potențial patogene, indiferent de numărul microorganismelor/mL. (3) Unele afecțiuni (de exemplu, disuria la femei) necesită teste speciale care garantează identificarea microorganismelor și când acestea sunt <50 000/mL.

[e] Lichidele aspirate transportate în seringă închisă sau sisteme de transport care limitează accesul oxigenului se pretează la culturi pentru microorganisme anaerobe. Trebuie evitată contaminarea cu flora normală a pielii, a rectului, a vaginului etc. Recipientele de colectare a probelor pentru culturi aerobe și probe care nu sunt adecvate (de exemplu, probe refrigerate, spută expectorată, scaun, aspirate gastrice, secreții vaginale, faringiene, nazale, rectale) vor fi respinse.

[f] Laboratoarele utilizează diferite metode de identificare a agenților virali, astfel încât, înainte de trimiterea la laborator, trebuie cunoscute cerințele impuse probei.

- Strategiile de amplificare a sondei de acid nucleic (de exemplu, PCR) cresc sensibilitatea testelor ADN și ARN, dar pot apărea rezultate fals-pozitive din cauza contaminării (chiar la un nivel scăzut).

TESTAREA SENSIBILITĂȚII

- Testarea sensibilității permite clinicianului să aleagă agentul antimicrobian și să identifice problemele potențiale ale controlului infecțiilor (de exemplu, nivelul intraspitalicesc al stafilococului auriu meticilino-rezistent).
- Se pot face măsurători calitative (de exemplu, difuziune cu disc/agar și metoda punctului-limită) și cantitative [de exemplu, diluția în bulion, epsilometrul (E –test)].
- Testarea sensibilității antifungice este din ce în ce mai obișnuită, totuși, testarea anumitor specii (de exemplu, *Aspergillus*) este dificilă din punct de vedere tehnic și se efectuează în primul rând în laboratoare de referință.

CONSIDERAȚII DUPĂ DIAGNOSTICUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE

Baza diagnosticului infestațiilor parazitare, ca și pentru multe alte infecții, este reprezentată de obținerea unui istoric detaliat al bolii și al factorilor epidemiologici, ca: activități recreaționale, călătorii și ocupație. În Tabelul 85-2 sunt enumerate diagnosticele unor infestații parazitare frecvente.

PARAZIȚII INTESTINALI

- Cei mai mulți helminți și protozoare pot fi detectați prin examinarea probelor din materiile fecale; trebuie însă evitată contaminarea cu apă sau urină.
- Probele din materiile fecale trebuie colectate înainte de ingestia unor agenți de contrast și de tratamentul cu medicamente antidiareice sau antiacide, deoarece aceste substanțe modifică consistența și interferează cu detectarea microscopică a paraziților.
- Se recomandă obținerea a trei probe, colectate în zile alternative, din cauza eliminării ciclice a majorității paraziților în fecale; examinarea unei singure probe poate fi de până la 50% mai puțin sensibilă.
- Analiza probelor de fecale presupune examinarea macroscopică pentru viermii adulți sau segmentele de tenie și examinarea microscopică ce include: frotiu umed, tehnici de concentrare și aplicare de colorații permanente.
- Pot fi necesare metode alternative de diagnostic cum sunt: probe din conținutul duodenal (de exemplu, pentru *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* și larve de *Strongyloides*) sau metoda „benzii adezive“ (de exemplu, pentru ouă de oxiuri sau *Taenia saginata*).

PARAZIȚI TISULARI ȘI SANGVINI

- Diagnosticul paraziților care invadează țesuturile necesită înțelegerea fiziopatologiei parazitului în cauză (de exemplu, examinarea sedimentului urinar pentru detectarea *Schistosoma haematobium*).
- Procedurile de laborator pentru detectarea paraziților în alte fluide corporale sunt similare celor utilizate în examinarea materiilor fecale.
- Cel mai frecvent detectați paraziți în frotiul sangvin colorat Giemsa sunt: plasmodiile, microfilariile și tripanozomele africane; totuși, frotiul umed poate fi mai sensibil pentru microfilarii și tripanozomele africane, având în vedere motilitatea lor.
- Momentul colectării sângelui este crucial – de exemplu, pentru a diagnostica infecția cu *Wucheria bancrofti*, sângele trebuie recoltat în apropiere de miezul-nopții, când microfilariile nocturne sunt active.

TABELUL 85-2 DIAGNOSTICUL UNOR INFESTAȚII PARAZITARE FRECVENTE

Parazit	Distribuție geografică	Stadiul parazitar	Diagnostic		
			Fluid corporal	Teste serologice	Altele
Trematode sangvine					
Schistosoma mansoni	Africa, America Centrală și de Sud, Indiile de Vest,	Ouă, adulți	Materii fecale	EIA, WB	Raclajul mucoasei rectale, biopsie hepatică
S. haematobium	Africa	Ouă, adulți	Urină	WB	Biopsie hepatică sau din vezica urinară, examenul urinei
S. japonicum	Orientul Îndepărtat	Ouă, adulți	Materii fecale	WB	Biopsie hepatică
Nematode intestinale					
Strongyloides stercoralis (strongiloidoza)	Zona umedă tropicală și subtropicală	Larve	Materii fecale, spută, lichid duodenal	EIA	Diseminare în cazuri de imunodeficiență
Protozoare intestinale					
Entamoeba histolytica (amebiază)	Pe tot globul, în special în zona tropicală	Trofozoiți, chisturi	Materii fecale, ficat	EIA, detectarea antigenului	Ecografie, CT hepatic, PCR
Giardia lamblia (giardiază)	Pe tot globul	Chisturi, trofozoiți	Materii fecale	Detectarea antigenului	Enterotest, DFA, PCR
Isospora belli	Pe tot globul	Oochisturi	Materii fecale	Detectarea antigenului	Rezistent la acid[a]
Cryptosporidium	Pe tot globul	Oochisturi	Materii fecale	Detectare de antigen	Rezistent la acid[a], DFA, biopsie, PCR
Protozoare din sânge și țesuturi					
Plasmodium spp (malaria)	Zonele subtropicale și tropicale	Asexual	Sânge	Utilizare limitată	PCR
Babesia microti (babesioză)	SUA, în special New England	Asexual	Sânge	IIF	Specii animale în asplenia, PCR
Toxoplasma gondii (toxoplasmoză)	Pe tot globul	Chisturi, trofozoiți	SNC, ochi, mușchi, etc.	EIA, IIF	PCR

[a] Rezistența la acid este mai bine demonstrată prin colorare fluorescentă cu auramină sau colorare modificată acido-rezistentă.

Abrevieri: DFA, detectarea anticorpilor în fluorescență directă; IIF, imunofluorescență indirectă; WB, western blot.

Sursă: adaptat după Reed S. L., Davis C. E., cap. e25, HPIM-18.

Pentru mai multe informații, vezi McAdam A. J., Onderdonke A. B.: Laboratory Diagnosis of Infections Disease, cap. e22; și Reed S. L., Davis C. E.: Laboratory Diagnosis of Parasitic Disease, cap. e25, în HPIM-18.

CAPITOLUL 86
Tratamentul infecțiilor bacteriene

Agenții antibacterieni sunt printre cele mai prescrise medicamente în întreaga lume și pot salva viața pacientului când sunt prescrise corect. Cu toate acestea, utilizarea lor fără discriminare (care se estimează la 50% din totalul utilizării antibioticelor) crește costurile de îngrijire a sănătății, determină o mulțime de efecte secundare și interacțiuni medicamentoase și favorizează apariția rezistenței bacteriene, făcând inutile medicamente anterior valoroase.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE MEDICAMENTELOR

Agenții antibacterieni acționează pe ținte speciale care nu sunt prezente în celulele mamiferelor. Medicamentele bactericide omoară bacteriile din spectrul lor de activitate; medicamentele bacteriostatice inhibă creșterea bacteriilor. În Tabelul 86-1 sunt enumerate mecanismele de acțiune ale celor mai frecvent utilizate medicamente antibacteriene.

- *Inhibarea sintezei peretelui celular*: medicamentele care inhibă sinteza peretelui celular sunt aproape întotdeauna bactericide. Peretele celular este distrus de autolizinele bacteriene (enzime cu rol de remodelare a peretelui celular) în procesul normal al creșterii celulare și această clasă de agenți antibacterieni previne sinteza peretelui celular reparat. Exemplele includ: ß-lactamice (peniciline, cefalosporine, carbapenemi), glicopeptide (vancomicină, teicoplanin) și licoglicopeptide (telavancin).
- *Inhibarea sintezei proteice*: în mod tipic, inhibiția are loc prin interacțiunea cu ribozomii bacterieni, care diferă din punct de vedere al compoziției de cei ai mamiferelor. Cu excepția aminoglicozidelor, aceste medicamente sunt bacteriostatice. Exemplele includ: amioglicozidele (gentamicina, tobramicina, streptomicina), macrolidele (eritromicina, claritromicina, azitromicina), ketolidele (telitromicina), lincosamidele (clindamicina), streptograminele [quinopristină/dalfopristină (Synerocid)], cloramfenicolul, oxazolidinonele (linezolid), tetraciclinele (tetraciclină, doxiciclină, minociclină) și glicilciclinele (tigeclina).
- *Inhibarea metabolismului bacterian*: antimetaboliții interferează cu sinteza bacteriană a acidului folic, prevenind astfel sinteza timidinei, a tuturor purinelor și a unor aminoacizi. În general, aceste medicamente sunt bacteriostatice, deși în unele cazuri pot fi bactericide. Exemplele includ: sulfonamidele și trimetoprimul.
- *Inhibarea sintezei sau activității acizilor nucleici*: unii agenți antibacterieni au efecte diferite asupra acizilor nucleici. Exemplele includ: fluorochinolonele (ciprofloxacină, levofloxacină, moxifloxacină), rifampicina, nitrofurantoina și metronidazolul.

TABELUL 86-1 MECANISMELE DE ACȚIUNE ȘI REZISTENȚĂ PENTRU PRINCIPALELE CLASE DE MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE

Medicament antibacterian[a]	Țintă celulară principală	Mecanism de acțiune	Mecanism principal de rezistență
Antibiotice ß-lactamice (peniciline, cefalosporine, carbapenemi)	Peretele celular	Inhibă legarea încrucișată la nivelul peretelui celular	1. Inactivarea medicamentului (ß-lactamază) 2. Țintă insensibilă (modificarea proteinelor care leagă penicilina) 3. Permeabilitate scăzută (pori ai membranei externe Gram-negative modificați) 4. Eflux activ
Vancomicină	Peretele celular	Interferează cu procesul de adăugare de noi subunități ale peretelui celular (muramil pentapeptide)	Modificarea țintei (substituirea aminoacidului terminal a subunității peptidoglicanului)
Bacitracină	Peretele celular	Previne adiția de subunități ale peretelui celular prin inhibarea reciclării transportorului lipidic membranar	Nu este definit
Macrolide (eritromicină)	Sinteză proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50S	1. Modificarea țintei (metilare ribozomală și mutația 23S ARNt) 2. Eflux activ
Lincosamide (clindamicină)	Sinteză proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50S Blocarea elongării lanțului peptidic	1. Modificarea țintei (metilare ribozomală) 2. Eflux activ
Cloramfenicol	Sinteză proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50S Blocarea atașării aminoacil ARNt	1. Inactivarea medicamentului (cloramfenicol acetiltransferază) 2. Eflux activ
Tetracicline	Sinteză proteică	Leagă reversibil subunitatea 30S Blochează legarea la aminoacil ARNt	1. Scăderea acumulării intracelulare a medicamentului 2. Insensibilitatea țintei

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 86-1 MECANISMELE DE ACȚIUNE ȘI REZISTENȚĂ PENTRU PRINCIPALELE CLASE DE MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE (CONTINUARE)

Medicament antibacterian[a]	Țintă celulară principală	Mecanism de acțiune	Mecanism principal de rezistență
Aminoglicozide (gentamicină)	Sinteză proteică	Legare ireversibilă la subunitatea ribozomală 30S Inhibă translocația peptidil-ARNt	1. Inactivarea medicamentului (enzima de modificare a aminoglicozidelor) 2. Scăderea permeabilității prin membrana externă Gram-negativă 3. Eflux activ 4. Metilare ribozomală
Mupirocin	Sinteză proteică	Inhibă izoleucin-ARNt-sintetaza	Mutații pe gena pentru proteina țintă sau achiziția unor noi gene pentru enzime noi, insensibile
Streptogramine [quinopristină/ dalfopristină (Synercid)]	Sinteză proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50S Blocarea elongării lanțului peptidic	1. Modificarea țintei (metilarea ribozomală: dalfopristina) 2. Eflux activ (quinupristină) 3. Inactivarea medicamentului (quinupristină și dalfopristin[])
Linezolid	Sinteza proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50S Inhibă inițierea sintezei de proteine	Alterarea țintei (mutația 23S ARNt)
Sulfonamide și trimetoprim	Metabolismul celular	Inhibă competitiv enzimele implicate în două etape ale biosintezei acidului folic	Producerea de ținte insensibile [dihidropteroat sintetaza (sulfonamide) și dihidrofolat reductaza (trimetoprim)] care șuntează blocajul metabolic
Rifampicină	Sinteza acidului nucleic	Inhibă ARN-polimeraza ADN- dependentă	Insensibilitatea țintei (mutații ale genei polimerazei)

TABELUL 86-1 MECANISMELE DE ACȚIUNE ȘI REZISTENȚĂ PENTRU PRINCIPALELE CLASE DE MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE (CONTINUARE)

Medicament antibacterian[a]	Țintă celulară principală	Mecanism de acțiune	Mecanism principal de rezistență
Metronidazol	Sinteza acidului nucleic	Generează intracelular reactivi intermediari cu viață scurtă printr-un sistem de transfer de electroni	Nu este definit
Chinolone (ciprofloxacin)	Sinteza ADN	Inhibă activitatea ADN-girazei (subunitatea A) și a topoizomerazei IV	1. Insensibilitatea gazdei (mutația genelor pentru girază) 2. Scade acumularea intracelulară de medicament (eflux activ)
Novobiocină	Sinteza ADN	Inhibă activitatea ADN-girazei (subunitatea B)	Nu este definit
Polimixine (polimixina B)	Membrana celulară	Întrerupe permeabilitatea membranei prin modificarea sarcinii	Nu este definit
Gramicidină	Membrana celulară	Formarea de pori	Nu este definit
Daptomicină	Membrana celulară	Formarea de canale care distrug potențialul membranar	Alterarea încărcării membranare

[a] Compușii menționați în paranteză sunt reprezentanții principali ai clasei respective.

- *Alterarea permeabilității membranei celulare*: Agenții din această clasă interacționează cu membranele bacteriene și în general sunt bactericide. Exemplele includ: polimixinele (polimixina B, colistinul) și daptomicina.

MECANISMELE DE REZISTENȚĂ BACTERIANĂ

- Bacteriile pot fi rezistente în mod intrinsec față de un agent bacterian (de exemplu, bacteriile strict anaerobe sunt rezistente la aminoglicozide) sau rezistența poate fi dobândită prin mutații ale genelor existente sau prin câștigarea de gene noi.
- Mecanismele majore prin care bacteriile rezistă acțiunii agenților antibacterieni sunt: inactivarea compusului, modificarea sau supraproducția țintei antibacteriene, achiziția de noi gene care codează ținta, scăderea permeabilității

la agent, incapacitatea de a converti un promedicament inactiv în forma sa activă şi eliminarea (efluxul) activă a compusului din interiorul celulei.

- În Tabelul 86-1 sunt redate mecanismele rezistenţei bacteriene la agenţii antibacterieni utilizaţi frecvent.

FARMACOCINETICA ANTIBIOTICELOR

Profilul farmacocinetic se referă la variaţiile în timp ale concentraţiilor în ser şi ţesuturi şi reflect[procesele de absorbţie, distribuţie, metabolism şi excreţie.

- *Absorbţia*: se referă la biodisponibilitatea medicamentului după administrarea p.o., i.m. sau i.v.
  - Administrarea i.m. sau i.v. are o biodisponibilitate de 100%.
  - Biodisponibilitatea după administrarea p.o. variază de la 10% (de exemplu, penicilina G) p\nă la aproape 100% (de exemplu, amoxicilina, clindamicina, metronidazolul, fluorochinolonele).
- *Distribuţia*: concentraţia serică a unui antibiotic trebuie să depăşească concentraţia minim[necesară (CMI) pentru a inhiba dezvoltarea bacteriană la locul infecţiei ;i pentru a fi eficient.
- *Metabolizarea şi excreţia*: agenţii antibacterieni sunt excretaţi din organism pe cale hepatic[(eliminare metabolică sau biliară), renală – în formă neschimbată – sau prin combinarea celor două procese. Înţelegerea modului de eliminare este importantă în ajustarea dozei când capacitatea de eliminare este afectată.

PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI ANTIBACTERIENE

- Ori de câte ori este posibil, ar trebui obţinut material biologic pentru a putea fi identificat agentul etiologic (prin examinare microscopică şi cultivare pe medii de cultură) înainte de tratament.
- Sensibilitatea standard *in vitro* evaluează doar bacteriostaza şi este esenţială pentru alegerea schemei de tratament. Se utilizează pattern-urile locale de sensibilitate pentru a ajuta direct tratamentul empiric.
- *Profilul farmacocinetic-farmacodinamic* (PK-PD) al unui antibiotic se referă la relaţiile cantitative dintre (1) evoluţia în timp a concentraţiei antibioticului în ser şi ţesut, (2) CMI şi (3) răspunsul microbian (inhibarea creşterii sau rata de omorâre a bacteriilor). Profilurile pot fi clasificate ca dependente de concentraţie sau timp.
  - *Antibiotice dependente de concentraţie (de exemplu, fluorochinolone, aminoglicozide):* raportul crescut între concentraţia serică maximă şi CMI (sau raportul dintre aria de sub curba concentraţiei plasmatice şi curba timpului pentru CMI) determină o rată mai rapidă a distrugerii bacteriilor. Administrarea de doze mai mari (în limitele toxicităţii), la intervale mai prelungite, reprezintă aplicaţia practică a acestor relaţii.
  - *Antibiotice dependente de timp (de exemplu, antibiotice ß-lactamice)*: reducerea densităţii bacteriene este proporţională cu durata de timp în care concentraţia antibioticului depăşeşte CMI. Cu toate că strategia optimă de dozare este perfuzia continuă, pot fi utilizate intervale mai convenabile de dozare, cu menţinerea concentraţiei serice a antibioticului peste CIM pentru 30-50% dintre intervalele de dozare.
- Odată stabilite etiologia şi sensibilitatea, trebuie aleasă schema de tratament cu cel mai îngust spectru eficace şi – dacă toţi factorii sunt echivalenţi – ar

TABELUL 86-2 CELE MAI RELEVANTE EFECTE SECUNDARE PENTRU ANTIBIOTICELE FRECVENT UTILIZATE

Antibiotic	Efect secundar	Comentarii
Antibiotice ß-lactamice	Alergii în aproximativ 1-4% dintre ciclurile de tratament	Cefalosporinele cauzează alergii la 2-4% dintre pacienții alergici la penicilină Aztreonamul este sigur pentru pacienții alergici la antibiotice ß-lactamice
	Reacții cutanate nealergice	„Rash-ul" determinat de ampicilină este frecvent la pacienții cu infecție determinate de EBV
	Diaree, inclusiv colită determinată de *Clostridium difficile*	—
Vancomicină	Reacție anafilactoidă (sindromul „omului roșu")	Se administrează în perfuzie 1-2 ore
	Nefrotoxicitate, ototoxicitate, alergie, neutropenie	Par să fie rare, dar apar la doze mari
Telavancin	Tulburări de gust, urină spumoasă	Medicament nou; reacțiile adverse nu sunt pe deplin cunoscute
Aminoglicozide	Nefrotoxicitate (în general reversibilă)	Mai mare în cazul administrării prelungite la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală preexistentă. Se monitorizează nivelul creatininei serice la fiecare 2-3 zile
	Ototoxicitate (adeseori ireversibilă)	Factori de risc similari celor pentru nefrotoxicitate; atât toxicitate vestibulară, cât și a auzului
Macrolide/ketolide	Tulburări gastrointestinale	Cel mai frecvent în cazul eritromicinei
	Ototoxicitate	Eritromicină i.v. în doze mari
	Toxicitate cardiacă	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, în special când se administrează simultan inhibitori ai metabolismului eritromicinei
	Toxicitate hepatică (telitromicina)	Avertizare adăugată la informațiile de prescriere (iulie 2006)
	Insuficiență respiratorie la pacienții cu miastenia gravis (telitromicina)	Avertizare adăugată la informațiile de prescriere (iulie 2006)
Clindamicină	Diaree, inclusiv colită cu *C. difficile*	—
Sulfonamide	Reacții alergice	Erupții (mai frecvente la pacienții infectați cu HIV); reacții dermice grave, inclusiv eritemul multiform, sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 86-2 CELE MAI RELEVANTE EFECTE SECUNDARE PENTRU ANTIBIOTICELE FRECVENT UTILIZATE

Antibiotic	Efect secundar	Comentarii
	Reacții hematologice	Rareori întâlnite; include agranulocitoza și granulocitopenia (mai frecvente la pacienții infectați cu HIV), anemia hemolitică și megaloplastică, trombocitopenie
	Insuficiență renală	Cristalurie în cazul administrării de sulfadiazină
Fluorochinolone	Diaree, inclusiv colită cu *C. difficile*	—
	Contraindicate pentru uzul general la pacienții cu vârstă < 18 ani și la gravide	Sunt sigure în tratamentul infecțiilor pulmonare la opiii u fibroză chistică
	Efecte adverse SNC (de exemplu, insomnia)	—
	Altele: alergii, ruptură de tendon, disglicemie, prelungirea intervalului QT	Rare, deși avertizările pentru ruptura de tendon au fost adăugate la informațiile de prescriere
Rifampicina	Hepatotoxicitate	Rară
	Colorare în portocaliu a urinei și a altor fluide corporale	Frecventă
	Altele: simptome asemănătoare gripei, hemoliză, insuficiență renală	Rare; de obicei, legate de administrarea intermitentă
Metronidazol	Gust metalic	Frecvent
Tetracicline/glicilcicline	Tulburări gastrointestinale	Până la 20% în cazul tigeciclinei
	Ulcerație esofagiană	Doxiciclină (administrată dimineața, cu lichide)
Linezolid	Mielosupresie	După tratament pe termen lung
	Nevrită optică și periferică	După tratament pe termen lung
Daptomicină	Durere sau slăbiciune în mușchii distali	Măsurarea săptămânală a nivelului creatininei serice, în special la pacienții care urmează tratament asociat cu statine

trebui ales tratamentul antibacterian cel mai puţin costisitor. În alegerea agentului bacterian adecvat, trebuie avute în vedere: statusul gazdei (de exemplu, sarcină, imunosupresie, funcţia renală şi cea hepatică, alte medicamente administrate), locul infecţiei (de exemplu, infecţii SNC sau endocardită) şi profilul reacţiilor secundare (inclusiv contraindicaţiile).

TABELUL 86-3 INTERACȚIUNILE AGENȚILOR ANTIBACTERIENI CU ALTE MEDICAMENTE

Antibiotic	Interacționează cu	Consecințe potențiale (semnificative clinic[a])
Eritromicină/claritromicină/telitromicină	Teofilină	Toxicitatea teofilinei (1)
	Carbamazepină	Depresia SNC (1)
	Digoxin	Toxicitatea digoxinei (2)
	Triazolam/midazolam	Depresia SNC (2)
	Ergotamină	Ergotism (1)
	Warfarină	Sângerare (2)
	Ciclosporină/tacrolimus	Nefrotoxicitate (1)
	Cisaprid	Aritmii cardiace (1)
	Statine[b]	Rabdomioliză (2)
	Valproate	Toxicitatea valproatului (2)
	Vincristine/vinblastină	Neurotoxicitate în exces (2)
Quinupristină/dalfopristină	Similar eritromicinei[c]	—
Fluorochinolone	Teofilină	Toxicitatea teofilinei (2)[d]
	Antiacide/sucralfat/fier	Niveluri antibiotice subterapeutice (1)
Tetracicline	Antiacide/sucralfat/fier	Niveluri antibiotice subterapeutice (1)
Trimethoprim-sulfametoxazol	Fenitoin	Toxicitatea fenitoinei (2)
	Hipoglicemiante orale	Hipoglicemie (2)
	Warfarină	Sângerare (1)
	Digoxin	Toxicitatea digoxinului (2)
Metronidazol	Etanol	Reacții asemănătoare disulfiramului (2)
	Fluorouracil	Supresia măduvei hematogene (1)
	Warfarină	Sângerare (2)
Rifampicină	Warfarină	Formare de cheaguri (1)
	Contraceptive orale	Sarcină (1)
	Ciclosporină/tacrolimus	Rejecție (1)
	Inhibitori de protează HIV-1	Creșterea încărcării virale, rezistență (1)
	Inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază	Creșterea încărcării virale, rezistență (1)
	Glucocorticoizi	Pierderea efectului steroid (1)

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 86-3 INTERACȚIUNILE AGENȚILOR ANTIBACTERIENI CU ALTE MEDICAMENTE (CONTINUARE)

Antibiotic	Interacționează cu	Consecințe potențiale (semnificative clinic[a])
	Metadonă	Simptome ale sevrajului la narcotice (1)
	Digoxin	Niveluri subterapeutice de digoxin (1)
	Itraconazol	Niveluri subterapeutice de itraconazol (1)
	Fenitoin	Pierderea controlului convulsiilor (1)
	Statine	Hipercolesterolemie (1)
	Diltiazem	Niveluri subterapeutice de diltiazem (1)
	Verapamil	Niveluri subterapeutice de verapamil (1)

[a] 1 = o interacțiune bine studiată, cu consecințe clinice importante; 2 = o interacțiune cu frecvență incertă, dar cu posibilă importanță clinică.
[b] Lovastatinul și simvastatinul sunt cele mai afectate; pravastatinul și atorvastatinul sunt mai puțin susceptibile de a avea efecte clinice importante.
[c] Macrolidele și quinupristinul/dalfopristinul inhibă aceeași enzimă metabolică umană (CYP3A4) și sunt anticipate interacțiuni similare.
[d] Doar ciprofloxacina. Levofloxacina și moxifloxacina nu inhibă metabolismul teofilinei.
Notă: De obicei, sunt raportate noi efecte secundare după comercializare. Consultați cele mai recente informații de prescriere actualizate.

- Deşi chimioterapia combinată nu se recomandă de rutină, se utilizează ocazional pentru a preveni apariția rezistenței (de exemplu, adăugarea rifampicinei pentru stafilococi), activitatea sinergică sau aditivă (de exemplu, combinația ß-lactam/aminoglicozide împotriva enterococilor) și terapia împotriva unor potențiali agenți patogeni multipli (de exemplu, abcese intraabdominale sau cerebrale). Unele tratamente combinate (de exemplu, penicilină plus tetraciclină împotriva pneumococilor) au efecte antagoniste, cu alte cuvinte combinația este mai puțin favorabilă decât fiecare medicament administrat singur.

ALEGEREA TERAPIEI BACTERIENE

Pentru mai multe informații practice și clinice privind medicamentele antibacteriene și schemele de tratament pentru indicații specifice, consultați capitolele relevante din HPIM-18. În plus, sunt disponibile informații online, de exemplu, ghidul antibioticelor Johns Hopkins (*www.Hopkins-abxguide.org*). De asemenea, sunt disponibile recomandări practice bazate pe dovezi pentru multe infecții de la Infectious Diseases Society of America (*www.idsociety.org*).

REACȚII SECUNDARE

Reacțiile adverse la medicamente sunt clasificate în reacții legate de doze (de exemplu, nefrotoxicitatea indusă de aminoglicozide) și în reacții nepredictibile. Reacțiile nepredictibile pot fi idiosincrazice sau alergice. În Tabelul 86-2

sunt prezentate reacțiile secundare cele mai relevante, din punct de vedere clinic, ale antibioticelor.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Agenții antimicrobieni sunt o cauză comună de interacțiuni medicament-medicament, cel mai frecvent din cauza efectelor asupra sistemului P450 hepatic, responsabil de metabolizarea majorității medicamentelor. În Tabelul 86-3 sunt prezentate cele mai comune și mai bine documentate interacțiuni ale agenților antimicrobieni cu alte medicamente și caracterizează relevanța clinică a acestor interacțiuni. Aceste informații au menirea doar să crească vigilența privind o potențială interacțiune; pentru a fi siguri că nu apare nicio interacțiune medicament-medicament, trebuie consultate surse suplimentare înainte de prescrierea oricărui antibiotic.

Pentru mai multe informații, vezi Archer G. L., Polk R. E.: Treatment and Prophilaxis of Bacterial Infections, cap. 133, p. 1133, în HPI-18. Pentru informații despre tratamentul antifungic, vezi cap. 115 și 116 în acest manual; pentru informații despre tratamentul antimicobacterian, vezi cap. 103; pentru informații despre tratamentul antiviral, vezi cap. 108-114; și pentru tratamentul antiparazitar, vezi cap. 117 și 118.

CAPITOLUL 87

Infecții asociate asistenței medicale

Infecțiile intraspitalicești sau *nosocomiale* (definite ca infecții care nu sunt prezente sau nu sunt în perioada de incubație în momentul internării în spital) și alte infecții asociate asistenței medicale afectează aproximativ 1,7 milioane de persoane, costurile fiind de 28-33 de miliarde de dolari și produc anual în SUA 99 000 de decese. Cu toate că eforturile pentru a scădea riscul de infecție au fost încontinuu puse în dificultate de numărul în creștere al pacienților cu sistem imunitar compromis, de bacteriile rezistente la antibiotice, de suprainfecțiile virale și fungice și de noile proceduri și dispozitive invazive, politica de „toleranță-zero“ a apărătorilor consumatorilor susține că aproape toate infecțiile asociate asistenței medicale ar trebui să fie evitabile.

PROFILAXIA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE

Agenții patogeni nosocomiali au rezervoare, urmează moduri de transmitere predictibile și necesită gazde susceptibile – caracteristici care permit implementarea de strategii de monitorizare și prevenire.

- *Supravegherea*: implică revizuirea rezultatelor microbiologice de laborator, anchete în secțiile de asistență medicală și utilizarea altor mecanisme pentru a ține evidența infecțiilor dobândite după internarea în spital. Cele mai multe spitale au ca obiectiv supravegherea infecțiilor asociate cu un nivel înalt de morbiditate și cu costuri mari. Rezultatele supravegherii sunt exprimate

ca frecvență și ar trebui să includă un numitor comun indicând numărul de pacienți expuși la un factor de risc specific (de exemplu, rata pneumoniilor la pacienții cu respirație asistată mecanic) sau numărul zilelor de intervenție (de exemplu, rata pneumoniilor per 1 000 de zile ale pacientului ventilat mecanic).

- *Măsuri de profilaxie și control*: igiena riguroasă a mâinilor este cea mai importantă măsură de prevenire a infecțiilor încrucișate.
  - Complianța generală față de recomandările de igienizare a mâinilor în rândul lucrătorilor din domeniul medical este extraordinar de scăzută (< 50%).
  - Alte măsuri includ identificarea și eradicarea rezervoarelor de infecție și utilizarea minimă a procedurilor invazive și a cateterelor.
- *Metode de izolare*: izolarea pacienților cu o boală infecțioasă este o componentă standard a programelor de control al infecțiilor.
  - Precauții standard: includ igiena mâinilor și utilizarea de mănuși când există potențial de contact cu sânge, alte lichide corporale, piele sau mucoase lezate în timpul manevrelor de îngrijire a tuturor pacienților. În anumite cazuri, trebuie utilizate măști de protecție, ochelari de protecție sau halate.
  - Recomandări în legătură cu calea de tarnsmitere: măsuri de precauție în ceea ce privește contactul direct, cu picături respiratorii sau germeni transmiși pe calea aerului – respiratoare cu filtru N95 (cel puțin), măști faciale chirurgicale sau halate și mănuși – sunt folosite pentru prevenirea transmiterii bolii de la pacienții cu sindroame clinice contagioase. Pentru bolile care au mai multe moduri de transmitere (de exemplu, varicela se transmite prin contact direct sau pe calea aerului), se folosesc mai multe metode de prevenție.

INFECȚIILE NOSOCOMIALE ȘI CELE LEGATE DE DISPOZITIVE MEDICALE

Infecțiile nosocomiale sunt cauzate de efectul combinat dintre flora proprie a pacientului și prezența dispozitivelor medicale invazive în 25-50% dintre cazuri. Educația intensivă, gruparea de intervenții bazate pe dovezi și utilizarea de liste de verificare pentru a facilita aderența pot reduce rata infecțiilor. În Tabelul 87-1 sunt enumerate intervențiile eficiente pentru a reduce incidența celor mai frecvente infecții nosocomiale.

- **Infecțiile de tract urinar.** Aproximativ 34% dintre infecțiile nosocomiale sunt ITU, contribuind cu aproximativ 15% la prelungirea spitalizării și un cost atribuibil de circa 1 300 de dolari.
  - Majoritatea ITU nosocomiale se asociază cu cateterizarea sau intervențiile instrumentare la nivelul vezicii urinare. Riscul de infecție de 3-10% pentru fiecare zi în care cateterul rămâne inserat este determinat de ascensionarea bacteriilor din zona periuretrală sau prin contaminare intraluminală din cateter.
  - La bărbați, folosirea unui cateter-prezervativ poate să dea riscul de ITU.
  - Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt: *Escherichia coli*, bacilli Gram-negativi nosocomiali, enterococci și (în special pentru pacienții din secția de terapie intensivă) *Candida*.
  - Pentru suspiciunea de infecție în cazul cateterizării cronice, cateterul trebuie înlocuit și se ia o probă de urină pentru cultură pentru a confirma infecția actuală (spre deosebire de o simplă colonizare a cateterului).

TABELUL 87-1 EXEMPLE DE „INTERVENȚII GRUPATE" PENTRU PREVENIREA INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE ȘI A ALTOR EVENIMENTE SECUNDARE

Prevenirea infecțiilor de cateter venos central
Educarea personalului privind inserția cateterului și îngrijirea în acest caz.
Utilizarea clorhexadinei pentru pregătirea locului de inserție.
Aplicarea de măsuri de precauție maximă de barieră în timpul inserției cateterului.
Asigurați locul de inserție (de exemplu, cu un kit de inserție).
Utilizați o listă de verificări pentru a crește complianța la grup.
Spuneți asistentei medicale să oprească inserția dacă locul inserției a fost contaminat.
Curățați zilnic pacienții cu clorhexidină.
Întrebați zilnic: este necesar cateterul? Îndepărtați cateterul dacă nu este necesar sau util.
Profilaxia pneumoniei asociate ventilației mecanice și a complicațiilor
Ridicați capul patului la 30-45 de grade.
Decontaminați în mod regulat orofaringele cu clorhexidină
Renunțați la sedare și evaluați zilnic nivelul de pregătire pentru extubare.
Faceți profilaxia bolii ulceroase peptice.
Faceți profilaxia trombozei venoase profunde (dacă nu este contraindicat).
Profilaxia infecțiilor plăgilor chirurgicale
Administrați profilactic antibiotic cu o oră înainte de intervenția chirurgicală; opriți administrarea de antibiotic în 24 de ore.
Evitați epilarea zonei operatorii până la momentul intervenției; folosiți foarfeca în acest scop sau nu epilați deloc.
Dezinfectați locul intervenției cu clorhexidină-alcool.
Mențineți perioperator nivelul glicemiei în limite normale (pacienții care suferă intervenții pe cord).[a]
Mențineți perioperator normotermia (pacienții care suferă intervenții colorectale).[a]
Profilaxia infecțiilor tractului urinar
Nu plasați catetere urinare decât când este absolut necesar (de exemplu, pentru ameliorarea obstrucției), nu doar de conveniență.
Utilizați tehnici aseptice pentru inserția cateterului și intervenții instrumentale pe tractul urinar.
Reduceți cât mai mult manipularea sau deschiderea sistemelor de drenaj.

[a] Aceste componente de îngrijire sunt susținute de studii clinice și dovezi experimentale în populațiile specificate; ele se pot dovedi la fel de valoroase și pentru alți pacienți chirurgicali.
Sursă: adaptat după informații prezentate în următorul website: *www.cdc.gov/HAI/InfectionTypes.html*

  - Ca în cazul tuturor infecțiilor nosocomiale, este util să se repete urocultura pentru a confirma persistența infecției in momentul inițierii infecției.
- **Pneumonia.** Reprezentând aproximativ 13% dintre infecțiile nosocomiale, pneumonia crește durata spitalizării cu 10 zile și costurile suplimentare cu aproximativ 23 000 de dolari; se asociază cu mai multe decese decât infecțiile cu altă localizare.

- Pneumonia nosocomială bacteriană este produsă prin aspirarea florei orofaringiene endogene sau dobândite în spital.
- Factorii de risc sunt: evenimente care cresc colonizarea cu patogeni potenţiali, cum ar fi utilizarea anterioară de antibiotic, echipament de ventilare contaminat sau scăderea acidităţii gastrice; evenimente care cresc riscul de aspiraţie, cum ar fi intubarea nazogastrică sau endotraheală, sau alterarea nivelului de conştienţă; şi afecţiuni care compromit mecanismele de apărare ale gazdei, de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică, vârstele extreme sau intervenţiile chirurgicale pe abdomenul superior.
- Microorganismele etiologice includ patogeni dobândiţi în comunitate (de exemplu, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza*) timpuriu în timpul spitalizării şi *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp. şi *Acinetobacter* spp. mai târziu în cursul spitalizării.
- Diagnosticul poate fi dificil, deoarece criteriile clinice (de exemplu, febră, leucocitoză, secreţii purulente şi infiltrate pulmonare nou apărute sau modificate la radiografia pulmonară) au sensibilitate înaltă, dar specificitate redusă.
  - O cauză ar trebui căutată prin studii ale probelor din tractul respirator inferior protejate de contaminarea din căile respiratorii superioare; culturile cantitative au o sensibilitate diagnostic de aproximativ 80%.
  - La pacienţii cu sondă nazogastrică sau nazotraheală trebuie excluse sinuzita şi otita medie.

• **Infecţiile plăgilor chirurgicale.** Reprezentând aproximativ 17% dintre infecţiile nosocomiale, infecţiile plăgilor chirurgicale cresc durata spitalizării cu 7-10 zile şi costurile suplimentare cu aproximativ 3 000-29 000 de dolari.

- Frecvent, aceste infecţii devin evidente clinic după ce pacientul a fost externat din spital, de aceea este dificil de evaluat incidenţa lor reală.
- Factorii de risc sunt: afecţiunile subiacente (de exemplu, diabet zaharat sau obezitate) şi vârsta, un moment nepotrivit pentru administrarea profilaxiei cu antibiotic, prezenţa drenelor, spitalizare preoperatorie prelungită, epilarea zonei de intervenţie cu o zi înainte de operaţie (şi nu în momentul intervenţiei), durata prelungită a intervenţiei chirurgicale şi prezenţa de infecţii localizate la distanţă.
- Aceste infecţii sunt în mod tipic cauzate de flora microbiană endogenă sau dobândită în timpul spitalizării. Cei mai frecvenţi agenţi patogeni sunt: *S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, bacterii enterice şi anaerobe.
  - *S. aureus*, stafilococii coagulazo-negativi, bacteriile enterice şi anaerobe sunt cei mai frecvenţi agenţi patogeni implicaţi.
  - Infecţiile cu streptococi grup A şi clostridiene trebuie luate în considerare în cazul infecţiilor postoperatorii rapid progresive manifeste clinic în 24-48 de ore de la intervenţia chirurgicală.
- Evaluarea clinică a locului intervenţiei chirurgicale poate arăta celulită evidentă sau formarea unui abces; diagnosticul infecţiilor profunde necesită un indice înalt de suspiciune şi examene imagistice.
- Tratamentul infecţiilor plăgilor chirurgicale necesită controlul sursei (drenajul sau excizia chirurgicală a materialului infectat sau necrozat) şi tratament antibiotic împotriva agenţilor patogeni cei mai probabili sau confirmaţi de laborator.

- **Infecţiile legate de dispozitivele intravasculare.** Infecţiile legate de dispozitivele intravasculare cauzează aproximativ 14% dintre infecţiile nosocomiale, cresc durata spitalizării cu 12 zile şi costurile suplimentare cu aproximativ 3 700-29 000 de dolari; au o rată de mortalitate de 12-15%.
  - Cateterizarea vaselor femurale se asociază cu un risc crescut de infecţii la adult.
    - Aceste infecţii sunt cauzate de flora cutanată prezentă la locul inserţiei cateterului, cu patogeni care migrează extraluminal la vârful cateterului.
    - Contaminarea infuzatului este rară.
    - Cei mai frecvenţi agenţi patogeni asociaţi cu aceste infecţii sunt: stafilococii coagulazo-negativi, *S. aureus* (≥ 50% meticilino-rezistenţi), enterococcii, bacillii Gram-negativi nosocomiali şi *Candida*.
  - Infecţia este suspectată pe baza aspectului locului de inserţie a cateterului şi/sau pe prezenţa febrei sau a bacteriemiei fără o altă sursă. Diagnosticul este confirmat prin izolarea aceleiaşi bacterii din culturile de sânge periferic şi din culturile semicantitative sau cantitative din probele obţinute de la nivelul cateterului.
  - Pe lângă iniţierea unei antibioterapii adecvate, trebuie luate în considerare nivelul de risc pentru endocardită (relativ înalt la pacienţii cu bacteriemie cu *S. aureus*) şi decizia de a îndepărta cateterul, care este adeseori necesară pentru a vindeca infecţia.
    - Dacă se încearcă salvarea cateterului, trebuie folosită tehnica de „blocare a antibioticului“ (se introduce o soluţie concentrată de antibiotic în lumenul cateterului, pe lângă antibioterapia sistemică).
    - În cazul în care cateterul este schimbat cu un fir de ghidaj în aceeaşi zonă şi culturile din cateterul vechi sunt pozitive, cateterul trebuie plasat într-un alt loc.

PROBLEME EPIDEMICE

Cu toate că izbucnirile epidemice şi agenţii microbieni nou apăruţi sunt totdeauna ştiri de presă importante, reprezintă mai puţin de 5% dintre infecţiile nosocomiale.

- *Gripa*: cele mai importante componente ale controlului procesului infecţios – vaccinarea publicului general şi a personalului medical, utilizarea precoce de agenţi antivirali pentru controlul epidemiilor şi complianţa faţă de precauţiile de supraveghere şi răspândire a infecţiei (picături) la pacienţii simptomatici – s-au dovedit eficiente în controlul gripei, inclusiv în cazul pandemiei cu H1N1 din anul 2009.
- *Diareea nosocomială*: în ultimii ani, frecvenţa diareei asociată cu îngrijirea sănătăţii a crescut destul de mult.
  - Frecvenţa infecţiei cu *Clostridium difficile* – în special tulpina foarte virulentă BI/NAP1/027 – a crescut, mai ales în rândul vârstnicilor. Cele mai importante componente ale controlului procesului infecţios includ: utilizarea judicioasă a antibioticelor, suspiciune crescută în cazurile cu manifestări clinice de prezentare atipice şi diagnosticul, tratamentul şi implementarea precauţiilor de contact precoce în evoluţia bolii.
  - Epidemiile cu infecţie cu norovirus trebuie suspectate în cazurile de sindroame diareice cu culture bacteriene negative, simptomele predominante fiind greaţa şi vărsăturile. Precauţiile de contact trebuie să fie amplificate

prin curățarea mediului și excluderea activă a personalului medical și a vizitatorilor bolnavi, care adesea reprezintă cazul index.

- *Varicela*: vaccinarea de rutină a copiilor și a angajaților susceptibili de a avea VZV a determinat o răspândire nosocomială mai scăzută.
  - Dacă se produce expunerea la VZV, profilaxia postexpunere cu VZIg (imunoglobulina varicelozosteriană) se ia în considerare pentru contacții imunocompromiși sau gravide.
  - Vaccinul antivaricelă sau administrarea preventivă de aciclovir reprezintă o alternativă pentru alte persoane susceptibile.
  - Angajații susceptibili sunt trimiși în concediu 8-21 de zile (sau 28 de zile în cazul celor care au primit VZIg).
- *Tuberculoza*: măsurile importante de control includ: recunoașterea promptă și izolarea rapidă a cazurilor, folosirea presiunii negative 100% pentru evacuare în camere de izolare și cel puțin 6-12 reînnoiri ale aerului pe oră, utilizarea de respiratoare N95 și teste intradermice de urmărire a personalului susceptibil care a fost expus.
- *Infecții cu streptococi grup A:* un singur caz nosocomial, de obicei implicând plăgi chirurgicale și prezența unui purtător asimptomatic în sala de operație, trebuie să declanșeze o anchetă. Angajaților implicați în transmiterea nosocomială a streptococilor grup B nu trebuie să li se permit revenirea în unitățile de îngrijire a pacienților până când nu s-a realizat eradicarea stării de purtător prin tratament antibiotic.
- *Infestațiile fungice*: renovarea spitalului și mișcarea suprafețelor cu praf pot face ca sporii să se ridice în aer. Supravegherea de rutină a pacienților neutropenici pentru infestațiile cu fungi filamentoși (de exemplu, *Aspergillus*, *Fusarium*) ajută spitalul să determine dacă există o încărcare mare a mediului cu aceste microorganisme.
- *Legionelloza*: dacă sunt detectate cazuri de infecție nosocomială ar trebui făcute culturi din mediu (de exemplu, din apa curentă); dacă există o concordanță între rezultatele obținute din mediu și cele din produsele biologice, ar trebui luate măsuri de eradicare.
- *Infecția cu bacterii rezistente la antibiotice*: supravegherea de laborator atentă, practicile de control strict al infecției și politicile de control prin tratament antibiotic agresiv reprezintă măsurile esențiale pentru eforturile de control al rezistenței.
  - Tiparea moleculară poate ajuta la deosebirea între o epidemie determinată de un singur izolat (care necesită acordarea unei atenții speciale igienei mâinilor și evaluarea expunerii la surse commune) și o epidemie policlonală (care necesită reaccentuarea prudenței în administrarea antibioticelor și folosirea dispozitivelor).
  - Microorganismele care pot fi implicate sunt: *S. aureus* rezistent la meticilină, microorganisme Gram-negative care produc carbapenemaze și/sau β-lactamaze cu spectru extins, tulpini de *Acinetobacter* pan-rezistente și enterococci rezistenți la vancomicină.
- *Bioterorismul*: caracteristicile-cheie sunt educația, sistemele eficiente de comunicații externe și interne, precum și capacitățile de evaluare a riscului.

Pentru mai multe informații, vezi Weinstein R. A.: Health Care-Associated Infections, cap. 131, p. 1112, în HPIM-18.

CAPITOLUL 88

Infecții la pacienții imunocompromiși

Pacienţii imunocompromişi prezintă un risc crescut de infecţii atât cu germeni obişnuiţi, cât şi cu germeni oportunişti.

INFECȚIILE LA PACIENȚII CU CANCER

În Tabelul 88-1 sunt listate barierele normale de apărare împotriva infecțiilor, a căror distrugere permite apariția infecției la pacienții imunocompromiși, cu relevanță particulară pentru cancerele notate. Rata mortalității asociate infecțiilor la pacienții cu cancer a scăzut ca urmare a unei abordări evolutive implicând utilizarea timpurie a antibioticelor cu spectru larg administrate empiric, tratamentul antifungic administrat empiric la pacienții neutropenici care, după 4-7 zile de antibioterapie, rămân febrili fără culturi pozitive și utilizarea de antibiotice pentru pacienții neutropenici afebrili ca profilaxie extinsă împotriva infecțiilor.

SINDROAME SPECIFICE SISTEMICE

- **Infecțiile cutanate.** Leziunile cutanate de diferite tipuri sunt frecvente la pacienții cu cancer și pot fi primul semn al unei septicemii bacteriene sau fungice, în special la pacienții neutropenici (< 500 neutrofile funcționale/μL).
  - *Celulita*: este cauzată frecvent de *Streptococcus* grup A și *Staphylococcus aureus*, dar pot fi implicați și germeni mai rar întâlniți (de exemplu, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, fungi).
  - *Macule și papule*: sunt cauzate de bacterii (de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa* care determină ectima cangrenoasă) sau fungi (*Candida*).
  - *Sindromul Sweet sau dermatoza neutrofilică febrilă*: apare mai frecvent la pacienții neutrofilici cu leucemie și se caracterizează prin prezența de papule roșii, sau roșii-albăstrui, sau noduli, care formează plăci cu margini bine conturate, febră mare și VSH crescut. Leziunile cutanate apar în special pe față, gât și brațe.
  - *Eritemul multiform cu implicarea mucoaselor*: cauzat adesea de infecția cu HSV, această afecțiune este diferită de sindromul Stevens-Johnson, care este asociat cu consumul de medicamente și are o distribuție mai largă; ambele afecțiuni sunt comune la pacienții cu cancer.
  - *Erupțiile legate de medicamente*: erupțiile legate de medicamente, în special la citokinele utilizate în terapia cancerului, complică diagnosticul diferențial al erupțiilor la pacienții suferind de cancer.
- **Infecțiile asociate cateterelor.** Cele mai frecvente sunt infecțiile la locul de ieșire a cateterului, adesea cu apariția unui eritem în jurul locului de inserție.
  - Infecțiile cauzate de stafilococi coagulazo-negativi pot fi frecvent tratate medical fără îndepărtarea cateterului.
  - Infecțiile cauzate de alte microorganisme, precum *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida*, *Stenotrophomonas* sau *Bacillus*, necesită adesea îndepărtarea cateterului.

TABELUL 88-1 DISTRUGEREA BARIERELOR NORMALE CARE POATE PREDISPUNE LA INFECȚII ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU CANCER

Tip de apărare	Leziune specifică	Celule implicate	Microorganisme	Cancere asociate	Afecțiune
Barieră fizică	Ruptură cutanată	Celule epiteliale cutanate	Stafilococi, streptococi	De cap și gât, carcinom cu celule scuamoase	Celulită, infecție cutanată extinsă
Evacuarea colecțiilor lichidiene	Ocluzia orificiilor: ureter, canal biliar, colon	Celule epiteliale luminale	Bacili Gram-negativi	Renal, ovarian, de căi biliare și orice tip de metastază	Bacteriemie masivă, instalată rapid, infecție de tract urinar
Funcția limfatică	Disecția ganglionului limfatic	Ganglioni limfatici	Stafilococi, streptococi	Intervenție chirurgicală pentru cancer de sân	Celulită
Eliminarea splenică a microorganismelor	Splenectomie	Celule reticuloendoteliale splenice	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Babesia*, *Capnocytofaga canimorsus*	Boala Hodgkin, leucemie, purpura trombocitopenică idiopatică	Septicemie masivă, instalată rapid
Fagocitoză	Deficiență granulocitară	Granulocite (neutrofile)	Stafilococi, streptococi, microorganisme enterice, fungi	Cancer cu celule păroase, leucemia limfocitară acută și leucemia mielocitară acută	Bacteriemie
Imunitatea umorală	Deficiență de anticorpi	Celule B	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*	leucemia limfocitară cronică, mielomul multiplu	Infecții cu microorganisme încapsulate, sinuzită, pneumonie
Imunitatea celulară	Deficiență de celule T	Celule T și macrofage	*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, virusuri herpetice, fungi, paraziți intracelulari	Boala Hodgkin, leucemie, limfomul cu celule T	Infecții cu bacterii, fungi, paraziți intracelulari

  - Dacă apare o linie roșie deasupra zonei subcutanate a cateterului tunelizat, dispozitivul trebuie îndepărtat pentru a preveni celulita extensivă și necroza tisulară.

- **Infecții ale tractului GI superior.** Distrugerea mucoasei din cauza chimioterapiei și a infecțiilor apare frecvent.
  - Mucozita orală se asociază cu *Streptococcus viridans* și HSV.
  - Infecțiile candidozice orale sunt frecvente.
  - Esofagita poate fi cauzată de *Candida albicans* sau HSV.
- **Infecții ale tractului GI inferior.** Transmigrarea florei colonice la epiteliul intestinal poate determina afecțiuni grave.
  - *Candidoza cronică diseminată*: apare prin infectarea organelor (de exemplu, ficat, splină, rinichi) în timpul neutropeniei la pacienții cu neoplazii sangvine și devine simptomatică atunci când se rezolvă neutropenia. Pacienții prezintă febră persistentă care nu răspunde la antibioterapie, dureri abdominale și creșterea nivelului fosfatazei alcaline. Deși biopsiile arată granuloame, fungi sau pseudohife, diagnosticul se bazează frecvent pe studii imagistice (CT, RMN). Tratamentul trebuie direcționat pe agentul etiologic; cauza este de obicei *Candida albicans*, dar *C. tropicalis* sau alte specii de *Candida* sunt frecvent implicate.
  - *Tifilita (colita necrozantă)*: este mai frecventă la copii decât la adulți; de asemenea, este mai frecventă la pacienții cu leucemie mielocitară acută sau leucemia limfocitară acută decât la pacienții cu alte forme de cancer. Pacienții prezintă febră, sensibilitate în hipocondrul drept și diaree, frecvent sangvinolentă. Tratamentul trebuie să includă antibiotice țintite pe flora microbiană colonică și intervenție chirurgicală (în caz de perforație).
- **Infecțiile SNC.** Susceptibilitatea pacienților la infecții specifice depinde de existența neutropeniei prelungite, a tulburărilor imunității celulare (de exemplu, tratament cu glucocorticoizi în doze mari, chimioterapie citotoxică) sau umorale (de exemplu, pacienți cu leucemie limfocitară cronică, splenectomie s/p sau transplant de măduvă hematopoietică s/p).
  - *Meningita*: trebuie să se ia în considerare *Cryptococcus* sau *Listeria*, în special la pacienții cu tulburări ale imunității celulare. Pacienții cu defecte ale imunității umorale au, de asemenea, risc de infecție cu bacterii încapsulate, incluzând *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*.
  - *Encefalita*: pacienții cu tulburări ale imunității celulare sunt în mod particular predispuși la infecții cu VZV, virus JC (leucoencefalopatia multifocală progresivă), CMV, *Listeria*, HSV și virusul herpetic uman tip 6.
  - *Mase cerebrale*: pacientul prezintă cel mai frecvent cefalee cu sau fără febră sau tulburări neurologice. Cel mai mare risc pentru abcese cerebrale cauzate de *Aspergillus, Nocardia* sau *Cryptococcus* îl au pacienții cu neutropenie prelungită. Pacienții cu tulburări ale imunității celulare au un risc crescut de infecții cu *Toxoplasma* și EBV (boala limfoproliferativă). Diagnosticul definitiv necesită efectuarea biopsiei.
- **Infecții pulmonare.** Pneumonia poate fi dificil de diagnosticat la pacienții imunocompromiși, având în vedere că multe dintre caracteristicile convenționale (de exemplu, sputa purulentă, manifestările fizice sugestive pentru condensarea pulmonară) implică prezența neutrofilelor. Pattern-urile radiografice ale infiltrării pot ajuta la restrângerea diagnosticului diferențial.

- *Infiltratul localizat*: se iau în considerare pneumonia bacteriană (*Legionella* sau micobacterii), hemoragia locală sau embolia, și tumorile.
- *Infiltratul nodular*: se iau în considerare infestațiile fungice (de exemplu, *Aspergillus*, *Mucor*), infecția cu *Nocardia* și tumorile recidivante. La pacienții infestați cu *Aspergillus*, hemoptizia este un semn de prognostic nefavorabil. Pentru diagnosticul definitiv, poate fi necesară o biopsie cu vizualizare directă.
- *Infiltratele difuze*: se iau în considerare infecțiile cu virusuri (în special CMV), *Chlamydia*, *Pneumocystis*, *Toxoplasma* sau micobacteriile. Virusurile care produc infecții ale căilor repiratorii superioare la gazde normale (de exemplu, virusul gripei, virusul sincițial respirator) pot cauza pneumonii fatale la pacienții imunocompromiși. Cauzele neinfecțioase includ pneumonia de iradiere, ICC, hemoragia alveolară difuză (după transplant de măduvă hematopoietică) și boala pulmonară indusă de medicamente (de exemplu, bleomicina, agenții alkilanți).

- **Infecții renale și ureterale.** Aceste infecții se asociază de obicei cu mase tumorale obstructive.
  - *Candida* are predilecție pentru rinichi, ajungând la acest nivel fie prin diseminare hematogenă, fie retrograd de la vezica urinară. Funguria persistentă impune căutarea unei infecții renale (de exemplu, bezoar fungic).
  - Adenovirusul și virusul BK pot cauza cistită hemoragică.

ABORDAREA PACIENTULUI Neutropenia febrilă

Abordarea pacientului neutropenic febril pentru diagnostic și tratament

În Figura 88-1 este prezentat un algoritm pentru diagnosticul și tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă.

- Schema inițială de tratament trebuie ajustată pe baza datelor obținute în urma culturilor.
- Nu se recomandă adăugarea de antibiotice la schema inițială cu excepția cazului în care există rațiuni clinice sau microbiologice pentru acest lucru. Asocierea aminoglicozidelor la tratamentul cu antibiotice ß-lactamice nu îmbunătățește eficacitatea (dar crește toxicitatea), chiar și în cazul infecțiilor cu *P. aeruginosa*.
- În cazul tratamentului antifungic empiric, amfotericina B este înlocuită cu formule lipozomale de amfotericină B, azoli nou introduși (de exemplu, voriconazol sau posaconazol) și echinocandine (de exemplu, caspofungin). Echinocandinele sunt folosite în infestațiile cu *Candida* rezistentă la azoli. Experiența clinică legată de tratamentul antiviral este mai extinsă în cazul aciclovirului pentru infecțiile cu HSV și VZV. Noile medicamente cu spectru larg de acțiune (de exemplu, cidofovir, foscarnet) au sporit accentul pe tratamentul infecțiilor virale.
  - Profilaxia cu antibiotice (de exemplu, cu fluorochinolone), la pacienții la care se așteaptă oneutropenie prelungită, sau cu agenți antifungici (de exemplu, fluconazol), la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice, poate preveni apariția infecțiilor. La pacienții cu leucemie limfocitară acută sau la cei care primesc tratament cu glucocorticoizi, este obligatorie profilaxia infecției cu *Pneumocystis*.

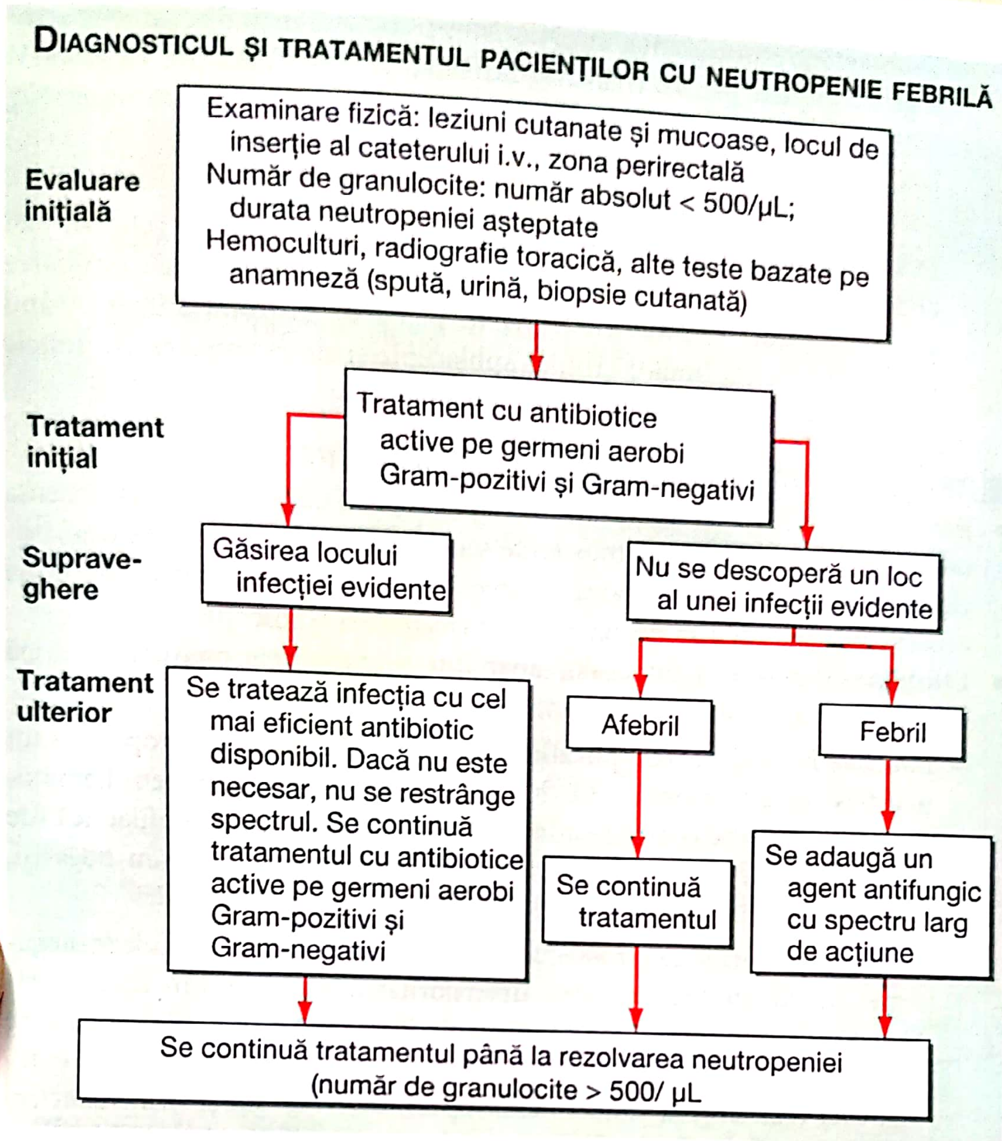


FIGURA 88-1 Algoritm pentru diagnosticul și tratamentul pacienților neutropenici febrili. Pentru tratamentul acestor pacienți sunt utile câteva recomandări generale: (1) medicamentele utilizate trebuie să reflecte atât epidemiologia, cât și pattern-urile de rezistență la antibiotice din spital; (2) O singură cefalosporină de generația a treia constituie un regim inițial adecvat în majoritatea spitalelor (dacă pattern-ul de rezistență justifică utilizarea acesteia); (3) multe scheme standard sunt destinate pacienților care nu au primit anterior profilaxie cu antibiotice. Apariția febrei la un pacient care primește antibiotice influențează tratamentul ulterior (care ar trebui să vizeze microorganisme rezistente sau cunoscute că produc infecții la pacienții tratați cu antibiotice care le-au fost deja administrate); (4) studii clinice randomizate au arătat că este sigură utilizarea de antibiotice per os în tratarea pacienților cu risc scăzut care au febră și neutropenie. Pacienții din ambulator la care se așteaptă ca neutropenia să dureze < 10 zile și care nu au alte probleme medicale (de exemplu, hipotensiune arterială, boală pulmonară sau dureri abdominale) pot fi considerați având risc scăzut și pot fi tratați cu antibiotice cu spectru larg administrate per os.

INFECȚII ALE PRIMITORILOR DE ORGANE

Diagnosticarea infecțiilor la primitorii de organe trebuie să implice evaluarea atât a agenților infecțioși prezenți la donator, cât și a tratamentului imunosupresiv primit de recipient, care cresc susceptibilitatea la infecții latente (printre celelalte infecții).

- Evaluarea pretransplant a unui donator trebuie să includă examene serologice complete pentru virusuri (de exemplu, HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HIV și virusurile hepatitice A, B și C) și boala micobacteriană; alte evaluări trebuie orientate de anamneza donatorului, incluzând obiceiurile alimentare, ocupația, pasiunile (expunere) sau călătoriile efectuate.
- Evaluarea pretransplant a primitorului de organe este, în general, mai cuprinzătoare decât cea a donatorului și trebuie să includă evaluarea pentru virusuri respiratorii și agenți patogeni gastrointestinali. Având în vedere efectele bolilor cronice subiacente și ale chimioterapiei, testele serologice ale primitorului pot da rezultate false.

TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE (TCSH)

- **Patogeneză** Procesul mieloablativ implicat în TCSH determină absența completă a celulelor imune moștenite sau adaptative. Această stare tranzitorie de insuficiență imunologică completă și de refacere care urmează după aceasta face ca gazda să fie extrem de susceptibilă la infecții.
- **Etiologie** Majoritatea infecțiilor apar într-o cronologie predictibilă după transplant (Tabel 88-2).
  - *Infecțiile bacteriene*: complicațiile infecțioase legate de neutropenie sunt mai frecvente în prima lună după transplantul de celule stem hematopoietice. În multe centre se administrează antibioterapie profilactică (de exemplu, quinolone) care scad incidența bacteriemiei cu Gram-negativi, dar cresc riscul de infecție cu *Clostridium difficile*.
    - Flora cutanată și cea intestinală (*S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, *E. coli*) sunt responsabile de majoritatea infecțiilor care apar în primele zile după transplantul de celule stem hematopoietice, după care patogenii nosocomiali și bacteriile filamentoase (de exemplu, enterococi rezistenți la vancomicină, specii de *Nocardia* și *Acinetobacter*) devin mai frecvent implicați.
  - *Infestațiile fungice*: după prima săptămână de la transplant, infestațiile fungice devin mai frecvente, în special la pacienții care au primit tratament antibiotic cu spectru larg. Infestația cu specii de *Candida* este cea mai frecventă, deși odată cu creșterea utilizării profilactice a fluconazolului, infestațiile cu fungi rezistenți (de exemplu, *Aspergillus, Fusarium*) au devenit mai frecvente.
    - Tratamentul pe termen lung cu glucocorticoizi sau alți agenți imunosupresori crește riscul de infestație cu *Candida* sau *Aspergillus*) și de reactivare a fungilor endemici, chiar și după rezoluția neutropeniei.
    - Se recomandă profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg/zi începând cu prima lună după transplant, timp de cel puțin un an, pentru a preveni pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*.
  - *Infestațiile parazitare*: regimul terapeutic cu TMP-SMX este, de asemenea, protector împotriva *Toxoplasmei*, precum și față de infecții tardive cu *Nocardia, Listeria monocytogenes, S. pneumoniae* și *H. influenzae*.
    - Având în vedere creșterea numărului de călătorii internaționale, infestațiile parazitare (de exemplu, cauzate de *Strongyloides, Leishmania, Giardia, Cryptosporidium*), care erau în mod tipic restricționate la anumite zone, pot fi mai probabil reactivate la pacienții după TCSH.

TABELUL 88-2 INFECȚII FRECVENTE DE DUPĂ TCSH

Locul infecției	Perioadă după transplant		
	Precoce (< o lună)	Medie (1-4 luni)	Tardivă (> 6 luni)
Diseminată	Bacterii aerobe (Gram-pozitive și Gram-negative)	*Nocardia*, *Candida*, *Aspergillus*, EBV	Bacterii încapsulate (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*)
Tegumente și mucoase	HSV	HHV-6	VZV
Plămâni	Bacterii aerobe (Gram-pozitive și Gram-negative) *Candida*, *Aspergillus*, *alți fungi*, HSV	CMV, virusuri respiratorii sezoniere, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*	*Pneumocystis*, *S. pneumoniae*
Tractul gastrointestinal	*Clostridium difficile*	CMV, adenovirusuri	EBV, CMV
Rinichi		Virusul BK, adenovirusuri	
Creier	HHV-6[a]	HHV-6 *Toxoplasma*	*Toxoplasma*, virusul JC (rar)
Măduva spinării	HHV-6		

[a] HHV-6, virusul herpetic uman de tip 6.

– *Infecțiile virale*: administrarea profilactică de aciclovir sau valaciclovir primitorilor de TCSH HSV-seropozitivi a redus incidența mucozitei și a prevenit pneumonia cu HSV și alte manifestări ale infecției cu HSV.
  - Herpesul zoster este întâlnit mai frecvent la câteva luni după transplant și se tratează cu aciclovir.
  - Herpesvirusul uman de tip 6 se asociază cu grefarea tardivă a monocitelor și a plachetelor și este legat de apariția encefalitei sau a pneumoniei; eficacitatea tratamentului antiviral nu este încă bine studiat.
  - Debutul bolii cu CMV (de exemplu, pneumonie interstițială, supresie medulară și rejet al grefei) este, de obicei, la 30-90 zile după transplant. Boala severă este mai frecventă la primitorii alogenici de TCSH și se asociază, de obicei, cu boala grefă-contra-gazdă, pneumonia fiind principala cauză de deces. Tratamentul preventiv (inițierea terapiei antivirale doar după detectarea CMV în sânge) a înlocuit tratamentul profilactic (tratamentul tuturor primitorilor de transplant când fie primitorul, fie donatorul este seropozitiv) din cauza efectelor toxice asociate cu ganciclovirul.

- La primitorii de TCSH pot să apară boala limfoproliferativă EBV ca și infecțiile cauzate de virusurile respiratorii (de exemplu, virusul sincițial respirator, virusuri paragripale, virusuri gripale, adenovirusuri, metapneumovirusul). Virusul BK (un poliomavirus) a fost găsit în urina pacienților după TCSH și a fost asociat cu cistita hemoragică.

TRANSPLANTUL DE ORGANE

- **Patogeneză** După transplantul de organe (TO), pacienții nu trec printr-o perioadă de neutropenie precum primitorii de TCSH, astfel că infecțiile la aceste două grupe de pacienți sunt diferite. Cu toate acestea, pacienții supuși TO sunt imunodeprimați pe perioade mai lungi cu agenți care afectează în mod cronic imunitatea celulelor T. Mai mult, neconcordanța persistentă HLA între celulele imunitare ale primitorului (de exemplu, celulele T efectoare) și ale donatorului de organ (alogrefă) face ca organul să fie permanent supus unui risc înalt de infecție.
- **Etiologie** Ca și în TCSH, riscul de infecție depinde de intervalul de la transplant.
  - *Infecția precoce (< o lună)*: cele mai comune infecții sunt cauzate de bacterii extraceluare, care au ca sursă cicatricea chirurgicală sau locul de anastomoză.
  - *Infecția în următoarele 1-6 luni*: devin evidente consecințele administrării agenților care supresează imunitatea mediată celular, cu infectarea – sau reactivarea – virusurilor, micobacteriilor, fungilor endemici sau a paraziților.
    - Infecția cu CMV se poate manifesta ca boală sistemică severă sau ca infecție la nivelul organului transplantat; ultima situație crește și riscul de rejet de organ, provoacă creșterea rapidă a imunosupresiei, care la rândul ei, duce la creșterea replicării CMV.
    - Diagnosticul, tratamentul și profilaxia infecției cu CMV reprezintă cheia întreruperii acestui ciclu.
  - *Infecția tardivă (> 6 luni)*: infecțiile în această perioadă sunt similare celor care apar la pacienții cu defecte cronice ale imunității celulelor T (de exemplu, infecții cu *Listeria, Nocardia, Rhodococcus*, micobacterii, diverși fungi și alți patogeni intracelulari).
    - Printre pacienții supuși TO, cei cu transplant de cord sau de plămâni – care primesc cel mai intens tratament imunosupresor – sunt cei mai predispuși la apariția bolii limfoproliferative asociate infecției cu EBV; în aceste cazuri, dacă este posibil, imunosupresia trebuie scăzută sau oprită și trebuie luat în considerare tratamentul cu anticorpi anticelule B.
    - La toți primitorii TO se recomandă profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis* cel puțin un an după transplant.
    - Incidența tuberculozei la primitorii TO este mai mare în comparație cu cei cu TCSH și reflectă prevalența acestei afecțiuni în cadrul populației locale.
- **Probleme specifice** Deși informațiile de mai sus sunt general valabile, mai jos vom reda câteva considerații specifice de organ.
  - *Transplantul de rinichi*: profilaxia cu TMP-SMX în primele 4-6 luni post-transplant scade incidența infecțiilor în perioadele precoce sau medii, în special infecțiile de tract urinar inferior, legate de obicei de modificările anatomice postchirurgicale. CMV este patogenul principal care determină infecții în această perioadă; boala este evidentă la 50% dintre primitorii

TABELUL 88-3 VACCINAREA PACIENȚILOR CU CANCER CARE PRIMESC CHIMIOTERAPIE[a]

Vaccin	Utilizați la pacienți indicați		
	Chimioterapie intensivă	Boala Hodgkin	TCSH
Difterie-tetanos[b]	Serii primare și revaccinare dacă este necesar	Nu există recomandări speciale	3 doze la 6-12 luni posttransplant
Poliomielită[c]	Serii primare și revaccinări complete	Nu există recomandări speciale	3 doze la 6-12 luni posttransplant
Haemophilus influenzae tip b conjugat	Serii primare și revaccinare pentru copii	Imunizare înainte de tratament și revaccinare posttransplant	3 doze la 6-12 luni posttransplant
Papilomavirus uman	3 doze pentru fete și femei până la vârsta de 26 de ani	3 doze pentru fete și femei până la vârsta de 26 de ani	3 doze pentru fete și femei până la vârsta de 26 de ani
Hepatita A	Așa cum este indicat pentru gazdele normale în funcție de ocupație și stil de viață	Așa cum este indicat pentru gazdele normale, în funcție de ocupație și stil de viață	Așa cum este indicat pentru gazdele normale în funcție de ocupație și stil de viață
Hepatita B	Așa cum este indicat pentru gazdele normale	Așa cum este indicat pentru gazdele normale, în funcție de ocupație și stil de viață	3 doze administrate la 6-12 luni posttransplant
Pneumococic polizaharidic 23-valent[d]	La fiecare 5 ani	Imunizare înainte de tratament și revaccinare la 3 luni posttransplant	1-2 doze la 6-12 luni posttransplant
Meningococic 4-valent[e]	Trebuie administrat pacienților splenectomizați și celor care trăiesc în zone endemice, inclusiv studenților care trăiesc în cămine	Trebuie administrat pacienților splenectomizați și celor care trăiesc în zone endemice, inclusiv studenților care trăiesc în cămine	Trebuie administrat pacienților splenectomizați și celor care trăiesc în zone endemice, inclusiv studenților care trăiesc în cămine
Gripal	Vaccinare sezonieră	Vaccinare sezonieră	Vaccinare sezonieră

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 88-3 VACCINAREA PACIENȚILOR CU CANCER CARE PRIMESC CHIMIOTERAPIE[a] (CONTINUARE)

Vaccin	Utilizați la pacienți indicați		
	Chimioterapie intensivă	Boala Hodgkin	TCSH
Rujeolă/oreion/ rubeolă	Contraindicat	Contraindicat în timpul chimioterapiei	După 24 de luni la pacienții fără boală grefă-contra-gazdă
Virus varicelo-zosterian[f]	Contraindicat[g]	Contraindicat	Contraindicat

[a] Ultimele recomandări ale the Advisory Committee on Imunization Practice și ale CDC pot fi găsite pe site-ul *www.cdc.gov/vaccines*.
[b] Combinația Td (tetanos-difterie) a fost recomandată pentru adulți. În trecut, vaccinul antipertussis nu a fost recomandat pacienților cu vârsta > 6 ani. Cu toate acestea, studiile recente arată că Tdap (antitetanos-difterie-pertussis acelular) este sigur și eficient la adulți. Astăzi se recomandă pentru adulți un singur rapel Tdap.
[c] Vaccinul cu virus viu este contraindicat; trebuie utilizat vaccinul inactivat.
[d] Vaccinul antipneumococic conjugat 13-valent se recomandă în prezent pentru copii.
[e] Vaccinul antimeningococic conjugat (MCV4) se recomandă adulților cu vârsta ≤ 55 de ani, iar vaccinul antimeningocic polizaharidic (MPSV4) se recomandă adulților cu vârta ≥ 56 de ani.
[f] Include atât vaccinul antivaricelă pentru copii, cât și vaccinul antizosterian pentru adulți.
[g] Contactați producătorul pentru a obține mai multe informații despre utilizarea la copiii cu leucemie limfocitară acută.

unui transplant renal care prezintă febră în primele 1-4 luni după transplant, ceea ce determină multe centre să folosească valaciclovirul profilactic la pacienții cu risc înalt. Viruria și viremia cu BK se asociază cu strictură ureterală, nefropatie și vasculopatie, impunând reducerea dozelor de agenți imunosupresori pentru a scădea ratele de pierdere a grefei.

- *Transplantul de cord:* mediastinita, cauzată în general de microorganismele frecvente la nivelul tegumentului și, mai rar, de *Mycoplasma hominis*, este o complicație precoce a transplantului de cord. Incidența globală a toxoplasmozei (o infecție a perioadei medii) este atât de ridicată la pacienții cu transplant cardiac, încât se recomandă întotdeauna screeningul serologic și terapie profilactică(de exemplu, cu TMP-SMX).
- *Transplantul pulmonar*: pacienții supuși transplantului pulmonar sunt predispuși să dezvolte pneumonii și mediastinită în perioada imediat următoare după transplant. Incidența infecției cu CMV (75-100% dacă fie donatorul, fie primitorul sunt seropozitivi pentru CMV) indică importanța profilaxiei antivirale; boala tardivă poate apărea la întreruperea profilaxiei, cu toate că pacientul este capabil să combată infecția odată ce imunosupresia a fost redusă.
- *Transplantul hepatic*: Peritonita și abcesele intraabdominale sunt complicații frecvente ale transplantului hepatic și pot rezulta în urma scurgerii sucului biliar. Pacienții supuși transplantului hepatic au o incidență crescută de infestații fungice, iar apariția acestor infecții se corelează cu utilizarea perioperatorie a glucocorticoizilor, cu tratamentul de lungă durată cu agenți antibacterieni și folosirea posttransplant a agenților imunosupresori. O

problemă majoră este infecția recurentă cu virus hepatitic B și C; în timp ce administrarea de imunoglobuline B și profilaxia cu agenți antivirali activi împotriva virusului hepatitic B sunt eficiente pentru prevenirea reinfecției cu acest virus, reinfecția cu virusul hepatitic C apare la toți pacienții.

VACCINAREA PACIENȚILOR IMUNOSUPRESAȚI

Recomandările pentru vaccinarea pacienților cu cancer care primesc tratament chimioterapic, a pacienților cu boală Hodgkin și a primitorilor unui transplant de celule hematopoietice sunt listate în Tabelul 88-3. În cazul primitorilor unui transplant de organ, vaccinurile uzuale și rapelurile trebuie administrate înainte de tratamentul imunosupresiv. Pacienții care primesc tratament imunosupresiv continuu trebuie vaccinați antipneumococic la fiecare 5 ani și nu trebuie să primească vaccinuri vii.

Pentru mai multe informații, vezi Finberg R.: Infections in Patients With Cancer, cap. 86, p. 712; Madoff L. C., Kasper D. L.: Introduction to Infectious Diseases: Host-Pathogen Interactions, cap. 119, p. 1007; și Finberg R., Fingeroth J.: Infections in Transplant Recipients, cap. 132, p. 1120, în HPIM-18.

CAPITOLUL 89

Endocardita infecțioasă

Endocardita *acută* este o boală febrilă, care afectează rapid structurile cardiace, diseminează extracardiac pe cale hematogenă și, dacă nu este tratată prompt, este mortală în câteva săptămâni. Endocardita *subacută* are o evoluție lentă; afectarea cardiacă apare în timp sau poate lipsi; metastazează rar și evoluează lent, în lipsa complicațiilor embolice majore sau a rupturii de anevrism micotic.

- **Epidemiologie.** În țările dezvoltate, incidența endocarditei variază între 2,6 și 7 cazuri la 100 000 de indivizi pe an, fiind crescută în special în rândul vârstnicilor.
  - Factorii predispozanți sunt: afecțiunile congenitale cardiace, utilizarea ilicită de droguri intravenoase, bolile degenerative valvulare și prezența dispozitivelor intracardiace.
  - Boala cardiacă reumatismală cronică este un factor de risc în țările subdezvoltate.
  - Dintre cazurile de endocardită, 16-30% implică valvele protezate, riscul cel mai crescut înregistrându-se pe parcursul primelor 6-12 luni după protezare.
- **Etiologie.** Din cauza diferitelor porți de intrare, microorganismele responsabile variază în funcție de tipurile clinice de endocardită.
  - În endocardita pe valve native (NVE), streptococii viridans, stafilococii și grupul HACEK [*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* (numit în trecut *Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens și Kingellakingae*) pătrund în circuitul sangvin prin cavitatea orală, piele și tractul respirator superior. *Streptococus gallolyticus*

(numit în trecut *S. bovis*) provine din tractul gastrointestinal, fiind asociat cu prezența de polipi și tumori colonice, în timp ce enterococii pătrund în sânge de la nivelul tractului genitourinar.

- Endocardita iatrogenă pe valve native, frecvent cauzată de *Staphylococcus aureus*, stafilococi coagulazo-negativi (CoNS) și enterococi, este o consecință a bacteriemiei cauzată de infecții nosocomiale (55%) sau dobândite în comunitate (45%) la pacienții care au avut contact prelungit cu sistemul de îngrijire a sănătății în ultimele 90 de zile.
- Endocardita pe proteze valvulare (PVE) apărută la două luni după operația de protezare este, cel mai frecvent, rezultatul contaminării intraoperatorii a protezei sau al complicațiilor legate de bacteriemia postoperatorie, fiind cauzată de: stafilococi coagulazo-negativi (CoNS), *S. aureus*, bacili facultativi Gram-negativi, difteroizi sau fungi. Cazurile de endocardită care apar la peste 12 luni după operație sunt cauzate de aceleași microorganisme ca în cazul NVE, cu agenți dobândiți în comunitate. PVE cauzată de CoNS, diagnosticată la 2-12 luni după operația de protezare, este o infecție nosocomială cu debut întârziat.
- Endocardita care apare la utilizatorii de droguri administrate intravenos, în special care afectează valva tricuspidă, este cauzată de obicei de *S. aureus* (adesea o tulpină meticilino-rezistentă). Infecțiile valvelor inimii stângi la utilizatorii de droguri administrate intravenos pot fi determinate, pe lângă microorganismele implicate frecvent în etiologia endocarditei, de *Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Bacillus, Lactobacillus și Corynebacterium* spp.
- Aproximativ 5-15% dintre pacienții cu endocardită au culturi negative; într-o treime până la o jumătate dintre cazuri, culturile sunt negative ca urmare a consumului anterior de antibiotice. Restul pacienților care au culturi negative sunt infectați cu microorganisme complexe, precum streptococi varianți nutriționali (speciile *Granulicatella* și *Abiotrophia*), microorganisme din grupul HACEK, *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii, Brucella* spp. și *Tropheryma whipplei*.

• **Patogeneză.** Lezarea endotelială permite fie infectarea directă cu microorganisme virulente (de exemplu, *S. aureus*), fie formarea unui tromb steril fibrino-plachetar [afecțiune cunoscută ca *endocardită trombotică nebacteriană* (NBTE)]. De acest tromb se vor atașa bacterii în timpul bacteriemiei tranzitorii. NBTE se întâlnește frecvent în afecțiuni cardiace (de exemplu, insuficiența mitrală, stenoza aortică, insuficiența aortică), în stările de hipercoagulabilitate și în sindromul anticorpilor antifosfolipidici. După ce au pătruns în torentul sangvin, microorganismele aderă la endoteliu sau la nivelul NBTE prin moleculele de adeziune de suprafață. Manifestările clinice ale endocarditei sunt rezultatul producției de citokine, al afectării structurilor intracardiace, al embolizării fragmentelor de vegetații, al infecției pe cale hematogenă a zonelor lezate în timpul bacteriemiei și al lezării tisulare din cauza depozitării de complexe imune.

• **Manifestări clinice.** Tabloul clinic al endocarditei bacteriene este foarte variat, de la forma acută la cea subacută. Evoluția temporală a bolii este dictată în mare parte de microorganismele implicate: *S. aureus*, streptococii β hemolitici, pneumococii și *Staphylococcus lugdunensis*, care determină frecvent un tablou acut, deși endocardita cu streptococi viridans, enterococi, stafilococi coagulazo-negativi (alții decât *S. lugdunensis*) și germenii din grupul HACEK este subacută.

  - *Simptome constituționale*: caracterele clinice sunt nespecifice, dar pot include febră, frisoane, pierdere ponderală, mialgii sau atralgii.

- *Manifestări cardiace.* Sufluri cardiace și, în mod particular, sufluri de regurgitare noi sau agravate, se vor decela pe parcursul evoluției la 85% dintre pacienții cu NVE acută.
  - 30-40% dintre bolnavi dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă, cel mai frecvent ca o consecință a valvulopatiilor.
  - Extinderea procesului infecțios duce la formarea abceselor perivasculare, care se pot complica, la rândul lor, cu apariția de fistule intracardiace. Abcesele se pot extinde de la rădăcina aortei la septul ventricular, putând întrerupe căile sistemului de conducere, sau de-a lungul epicardului, având ca rezultat apariția pericarditei.
- *Manifestări extracardiace.* Emboliile arteriale sunt prezente la 50% dintre pacienți, infecția focală diseminată hematogen afectând orice, cel mai frecvent tegumentul, splina, rinichii, scheletul și meningele.
  - Riscul de embolie crește în cazul endocarditei cauzate de *S. aureus*, al vegetațiilor peste 10 mm în diametru și al infecției localizate pe valva mitrală.
  - Embolii cerebrovasculare, care determină accident vascular cerebral sau encefalopatii, complică 15-35% dintre cazuri, jumătate dintre ele precedând diagnosticul de endocardită.
    - Incidența accidentului vascular cerebral scade foarte mult odată cu administrarea terapiei cu antibiotice și nu se corelează cu modificarea dimensiunilor vegetațiilor.
    - Alte complicații neurologice includ: meningita purulentă sau aseptică, hemoragia intracraniană prin ruptura anevrismelor micotice (dilatații focale ale arterelor la nivelul la care peretele arterial a fost slăbit prin infecție sau prin fixarea embolilor septici) sau infarcte hemoragice, convulsii sau microabcese (frecvent în endocardita cu *S. aureus*).
  - Depozitele complexelor imune pe membrana glomerulară bazală duc la apariția glomerulonefritei și a disfuncției renale.
  - Manifestările nesupurative extracardiace din cadrul endocarditei subacute (leziuni Janeway, pete Roth) se corelează cu durata infecției, astăzi fiind rare datorită diagnosticării precoce și a tratamentului prompt.
- *Manifestări ale afecțiunilor predisponzante pentru endocardită.* Patologia subiacentă poate influența semnele și simptomele endocarditei.
  - *Utilizarea de droguri intravenoase*: La aproximativ 50% dintre pacienții care fac endocardită asociată cu folosirea drogurilor injectabile intravenos, infecția este limitată la valva tricuspidă. La acești pacienți, tabloul clinic la prezentare cuprinde febră, sufluri cardiace slabe sau nedecelabile și simptomatologie pulmonară incluzând tuse, durere toracică cu caracter pleural, infiltrate pulmonare nodulare și, ocazional, piopneumotorax. În infecția valvelor de la nivelul cordului stâng, tabloul clinic are caractere tipice pentru endocardită.
  - *Endocardita asociată manevrelor invazive* are manifestări tipice în absența unui dispozitiv intracardiac. Endocardita asociată prezenței de pacemaker transvenos și/sau a unui defibrilator implantabil se poate manifesta prin simptome legate de infecția la locul implantului generatorului, cu apariția febrei, a unui suflu ușor și a simptomelor pulmonare, ca rezultat al emboliei septice.
  - *Endocardita pe valve protezate*: în infecția apărută în primele 60 de zile de la chirurgia valvulară (debut recent), simptomele tipice pot fi

mascate de comorbiditățile asociate intervenției chirurgicale. Infecția paravalvulară este frecventă și se poate complica prin dehiscență valvulară parțială, apariția de sufluri de regurgitare valvulară, insuficiență cardiacă congestivă sau blocarea sistemului de conducere.

- **Diagnostic.** Diagnosticul de endocardită infecțioasă este cert numai atunci când se examinează vegetațiile histologic și microbiologic.
  - Criteriile Duke (Tabelul 89-1) constituie o schemă de diagnostic înalt specifică și sensibilă care subliniază rolul bacteriemiei și al evaluării ecocardiografice în diagnosticul endocarditei.
    - Diagnosticul clinic al endocarditei se stabilește pe baza a două criterii majore, unul major și trei minore sau cinci criterii minore.
    - Diagnosticul de posibilă endocardită infecțioasă se bazează fie pe un criteriu major și unul minor, fie pe trei criterii minore.
  - În lipsa tratamentului antibiotic anterior, se prelevează trei seturi de probe de sânge pentru culturi (cu două eprubete pentru fiecare set), la distanță de cel puțin o oră între fiecare probă, din vene diferite, într-un interval de 24 de ore. Dacă hemoculturile rămân negative după 48-72 de ore, ar trebui recoltate două sau trei hemoculturi adiționale.
  - Testele serologice pot fi utilizate pentru identificarea unor microorganisme ca *Brucella, Bartonella, Legionella* sau *C. burnetii*. Examinarea vegetațiilor prin microscopie, culturi, tehnici de fluoroscopie directă pentru anticorpi și/sau reacția de polimerizare în lanț (PCR) poate fi utilă în identificarea speciilor de microorganisme implicate în absența unei hemoculturi pozitive.
  - Ecocardiografia este efectuată pentru a confirma diagnosticul, măsurarea vegetațiilor, determinarea complicațiilor intracardiace și evaluarea funcției cardiace.
    - Ecocardiografia transtoracică (TTE) nu poate vizualiza vegetații < 2 mm în diametru și nu este adecvată pentru evaluarea protezelor valvulare sau detectarea complicațiilor intracardiace; totuși, TTE poate fi utilizată când pacientul are o probabilitate pretestare scăzută de endocardită (< 5%).
    - Ecocardiografia transesofagiană (TEE), care evidențiază prezența vegetațiilor la > 90% dintre pacienții cu diagnostic cert de endocardită, este metoda optimă pentru diagnosticul endocarditei pe proteze valvulare sau detectarea abceselor miocardice, a perforației valvulare sau a fistulelor intracardiace.
    - Un rezultat negativ la TEE, când diagnosticul este probabil, nu exclude endocardita, ci justifică repetarea ecocardiografiei peste 7-10 zile.

TRATAMENT Endocardita infecțioasă

TRATAMENT ANTIMICROBIAN

- Tratamentul antimicrobian este un tratament prelungit și bactericid. Vezi Tabelul 89-2 pentru schemele terapeutice recomandate. De obicei, febra scade după 5-7 zile de tratament.
  - Hemoculturile trebuie repetate până devin sterile, iar rezultatele trebuie reverificate, dacă reapare febra, și la 4-6 săptămâni după tratament pentru a demonstra vindecarea.
  - Dacă pacientul este febril șapte zile în pofida tratamentului antibiotic, trebuie efectuată evaluarea pentru abces paravalvular sau extracardiac.

TABELUL 89-1 CRITERIILE DUKE PENTRU DIAGNOSTICUL CLINIC DE ENDOCARDITĂ INFECȚIOASĂ[a]

Criterii majore

1. Hemocultură pozitivă

   Microorganisme tipice pentru endocardita infecțioasă din două hemoculturi diferite

      Streptococcus viridans, Streptococcus gallolyticus, grupul HACEK, *Staphylococcus aureus sau*

      Enterococi dobândiți în comunitate, în absența unui focar primar de infecție, *sau*

   Hemoculturi pozitive care persistă, ce constau în identificarea microorganismelor responsabile de endocardită infecțioasă în:

      Hemoculturi recoltate la intervale > 12 ore; *sau*

      Toate cele trei culturi, sau majoritatea din patru, sau mai multe hemoculturi diferite, prima și ultima recoltate la distanță de cel puțin o oră

   O singură hemocultură pozitivă pentru *Coxiella burnetii* sau titrul de anticorpi IgG faza 1 > 1:800

2. Dovezi de afectare endocardiacă

   Ecocardiografie pozitivă[b]

      Masă intracardiacă oscilantă la nivelul valvelor sau al structurilor valvulare, la nivelul jeturilor de regurgitare sau al materialului de proteză, în absența unei structuri anatomice care să-i justifice prezența, *sau*

      Abcese, *sau*

      Dehiscență parțială a unei proteze valvulare nou apărute, *sau*

   Regurgitare valvulară nou apărută (creșterea intensității sau modificarea unui suflu preexistent nu sunt suficiente)

Criterii minore

1. Predispoziție: afecțiune cardiacă predispozantă sau utilizarea drogurilor intravenoase
2. Febră ≥ 38°C (≥ 100,4°F)
3. Fenomene vasculare: embolii arteriale majore, infarct pulmonar septic, anevrism micotic, hemoragie intracraniană, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway
4. Fenomene imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid
5. Dovezi microbiologice: hemoculturi pozitive, dar fără să îndeplinească criteriile majore[c] sau dovezi serologice de infecție activă cu un microorganism care determină endocardită infecțioasă

[a] Vezi textul pentru mai multe informații.
[b] Se recomandă ecocardiografia transesofagiană pentru determinarea diagnosticului de endocardită pe proteză valvulară sau a endocarditei complicate.
[c] Excluzând o singură cultură pozitivă pentru stafilococi coagulazo-negativi și difteroizi, care contaminează frecvent culturile, și microorganismele care nu determină frecvent endocardită, cum ar fi bacilii Gram-negativi

Abrevieri: HACEK, Haemophillus spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingell kingal.*

Sursă: adaptat din J. S. Li și colab.: *Clin Infect Dis 30:633*, 2000m, cu permisiunea University of Chicago Press.

TABELUL 89-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN ENDOCARDITA BACTERIANĂ CAUZATĂ DE MICROORGANISME COMUNE[a]

Microorganism	Medicament (doză, durată)	Comentarii
Streptococi		
Streptococi susceptibili la penicilină[b], *Streptococcus gallolyticus*	• Penicilină G (2-3 mU i.v., la 4 ore, timp de 4 săptămâni)	—
	• Ceftriaxonă (2 g/zi i.v., în doză unică, timp de 4 săptămâni	Ceftriaxona poate fi utilizată la pacienții cu reacție alergică la penicilină, dar nu de tip imediat
	• Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v., la 12 ore, timp de 4 săptămâni)	Vancomicina poate fi utilizată la pacienții cu alergie severă sau imediată la beta-lactamine
	• Penicilină G (2-3 mU i.v., la 4 ore) sau ceftriaxonă (2 g/zi i.v., în doză unică) timp de 2 săptămâni *plus* gentamicină[d] (3 mg/kg/zi i.v. sau i.m., în doză unică[e] sau împărțită în doze egale la 8 ore, timp de 2 săptămâni)	De evitat schema de 2 săptămâni la pacienții cu risc înalt de toxicitate la aminoglicozide, proteze valvulare sau complicații ale endocarditei
Streptococi relativ rezistenți la penicilină[f]	• Penicilină G (4 mU i.v., la 4 ore) sau ceftriaxonă (2g/zi i.v., în doză unică) timp de 4 săptămâni *plus* gentamicină[d] (3 mg/kg/zi i.v. sau i.m., în doză unică[e] sau împărțită în doze egale la 8 ore, timp de 2 săptămâni)	În endocardita pe proteze valvulare cauzată de streptococi cu CMI la penicilină ≤ 0,1 μg/ml, se preferă penicilina, în monoterapie la această doză, timp de 6 săptămâni sau cu gentamicină în timpul primelor 2 săptămâni
	• Vancomicină[c] timp de 4 săptămâni	—
Streptococi moderat rezistenți la penicilină[g], variante nutriționale de streptococi sau *Gemella morbillorum*	• Penicilină G (4-5 mU i.v., la 4 ore) sau ceftriaxonă (2 g/zi i.v., în doză unică) timp de 6 săptămâni *plus* gentamicină[d] (3 mg/kg/zi i.v. sau i.m., în doză unică sau împărțită în doze egale la 8 ore, timp de 6 săptămâni)	Se preferă în endocardita pe proteze valvulare cauzată de streptococi cu CMI la penicilină > 0,1 μg/ml
	• Vancomicină[c] timp de 4 săptămâni	—
Enterococi[h]		
	• Penicilină G (4-5 mU i.v., la 4 ore), *plus* gentamicină[d] (1 mg/kg i.v., la 8 ore), ambele timp de 4-6 săptămâni	Se poate utiliza streptomicina (7,5 mg/kg la 12 ore) în locul gentamicinei, în lipsa rezistenței înalte la streptomicină

TABELUL 89-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN ENDOCARDITA BACTERIANĂ CAUZATĂ DE MICROORGANISME COMUNE[a] (CONTINUARE)

Microorganism	Medicament (doză, durată)	Comentarii
Enterococi[h] (continuare)		
	• Ampicilină (2 g i.v. la 4 ore) *plus* gentamicină[d] (1 mg/kg IV, la 8 ore), ambele timp de 4-6 săptămâni	—
	• Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v., la 12 ore), *plus* gentamicină[d] (1 mg/kg i.v., la 8 ore), ambele timp de 4-6 săptămâni	La pacienții alergici la penicilină se utilizează vancomicină plus gentamicină sau se încearcă desensibilizarea la penicilină
Stafilococi		
Sensibili la meticilină, pe valve native (fără dispozitive intracardiace)	• Nafcilină sau oxacilină (2 g i.v., la 4 ore, timp de 4-6 săptămâni)	Dacă stafilococul este sensibil la penicilină (nu produce beta-lactamază), se poate utiliza penicilina (4 mU la 4 ore)
	• Cefazolin (2 g i.v., la 8 ore timp de 4-6 săptămâni)	Se poate utiliza cefazolin la pacienții cu alergie la penicilină, dar nu de tip imediat
	• Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v., la 12 ore, timp de 4-6 săptămâni)	Se folosește vancomicină la pacienții cu alergie imediată (urticarie) sau severă la penicilină
Rezistenți la meticilină, pe valve native infectate (fără dispozitive intracardiace)	• Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v., la 12 ore, timp de 4-6 săptămâni)	Rifampicina nu se folosește de rutină
Sensibili la meticilină, pe proteze valvulare	• Nafcilină sau oxacilină (2 g i.v., la 4 ore, timp de 6-8 săptămâni), *plus* gentamicină[d] (1 mg/kg i.v. sau i.m., la 8 ore, timp de 2 săptămâni), *plus* rifampicină[i] (300 mg p.o, la 8 ore, timp de 6-8 săptămâni)	Gentamicina se utilizează în primele 2 săptămâni; se determină susceptibilitatea la gentamicină înainte de inițierea tratamentului cu rifampicină; dacă pacientul este alergic la penicilină, se folosește schema pentru stafilococi rezistenți la meticilină; dacă alergia la beta-lactamice este minoră, de tip întârziat, cefazolinul poate fi înlocuit cu oxacilină/nafcilină.

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 89-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN ENDOCARDITA BACTERIANĂ CAUZATĂ DE MICROORGANISME COMUNE[a] (CONTINUARE)

Microorganism	Medicament (doză, durată)	Comentarii
Stafilococi (continuare)		
Rezistenți la meticilină, pe proteze valvulare	• Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v., la 12 ore, timp de 6-8 săptămâni), *plus* gentamicină[d] (1 mg/kg i.v. sau i.m., la 8 ore, timp de 2 săptămâni), *plus* rifampicină[i] (300 mg p.o, la 8 ore, timp de 6-8 săptămâni)	Gentamicina se utilizează în primele 2 săptămâni; se determină susceptibilitatea la gentamicină înainte de inițierea tratamentului cu rifampicină
Grupul HACEK		
	• Ceftriaxonă (2 g/zi i.v., doză unică, timp de 4 săptămâni)	Se poate folosi o cefalosporină de generația a treia, la o doză echivalentă
	• Ampicilină/sulbactam (3 g i.v., la 6 ore, timp de 4 săptămâni.	—

[a] Dozele sunt pentru adulți cu funcție renală normală. Dozele de gentamicină, streptomicină și vancomicină trebuie ajustate pentru funcția renală. Pentru calcularea dozelor de gentamicină și streptomicină per kilogram, se utilizează indicele de masă corporală (bărbați = 50 kg + 0,9 kg/cm la peste 1,50 m înălțime; femei = 45,5kg + 0,9 kg/cm la peste 1,50 m înălțime).
[b] CMI ≤ 0,1 µg/mL.
[c] Doza de vancomicină se bazează pe greutatea corporală actuală. Se ajustează pentru o concentrație țintă minimă de 10-15 µg/mL în cazul infecției streptococice și enterococice și de 15-20 µg/mL pentru infecția streptococică.
[d] Aminoglicozidele nu trebuie administrate în doză unică în endocardita cu enterococ, însă trebuie introduse în tratamentul inițial. Concentrațiile serice țintă maximă și minimă de gentamicină trebuie să fie aproximativ 3,5 µg/mL și, respectiv, ≤ 1 µg/mL, la o oră după o perfuzie de 20-30 de minute sau după injecție intramusculară; concentrațiile serice țintă maximă și minimă de streptomicină (sincronizate ca și gentamicina) trebuie să fie 20-35 µg/mL și, respectiv, < 10 µg/mL.
[e] Netilmicina (4 mg/kg/zi, în doză unică) poate fi utilizată în locul gentamicinei.
[f] CMI > 0,1 µg/ml și < 0,5 µg/mL.
[g] CMI ≥ 0,5 µg/mL și < 8,0 µg/mL.
[h] Susceptibilitatea antimicrobiană trebuie evaluată.
[i] Rifampicina crește necesarul de warfarină și dicumarol pentru anticoagulare.

- În cazul endocarditei acute, este necesar tratament antibiotic de îndată ce s-au obținut trei seturi de hemoculturi, dar pacienții cu boală subacută stabili din punct de vedere clinic trebuie să primească tratament antibiotic până când se pune un diagnostic.
- La pacienții care primesc tratament cu vancomicină sau cu un aminoglicozid, trebuie monitorizat nivelul seric al acestora. Periodic trebuie efectuate teste pentru a detecta toxicitatea renală, hepatică și/sau toxicologică.

TERAPIA SPECIFICĂ ANTIMICROBIANĂ

- Endocardita produsă de streptococii grup B, C sau G trebuie tratată cu antibioticele recomandate pentru streptococi moderat rezistenți la penicilină (Tabel 89-2).

- Enterococii necesită acțiunea sinergică a unui antibiotic activ pe peretele celular și a unui aminoglicozid pentru a-i omorî. Enterococii implicați în apariția endocarditei ar trebui testați pentru rezistența înaltă la streptomicină și gentamicină. Dacă este detectată o astfel de rezistență, adăugarea unui aminoglicozid nu produce un efect sinergic; în aceste cazuri, schema de tratament ar trebui să cuprindă 8 până la 12 săptămâni de monoterapie cu un agent activ pe peretele celular sau – pentru *Enterococcus faecalis*, o doză mare de ampicilină plus ceftriaxonă. Dacă nici acest tratament nu este eficient sau dacă microorganismul izolat este rezistent la toți agenții uzuali, se recomandă rezolvarea chirurgicală (vezi mai jos și Tabelul 89-3). Aminoglicozidele pot fi folosite discontinuu la acei pacienți care au răspuns satisfăcător la terapie dacă toxicitatea apare după 2-3 săptămâni de tratament.
- Pentru endocardita stafilococică, adăugarea pentru 3-5 zile a gentamicinei la un antibiotic beta-lactamic nu îmbunătățește supraviețuirea și nu se recomandă.
- Daptomicina [6 mg/kg (sau, așa cum recomandă unii specialiști, 8-10 mg/kg) i.v. în doză unică] a fost recomandată pentru endocardita cauzată de tulpini de *S. aureus* cu un CMI la vancomicină ≥ 2 μg/mL, deși această schemă nu a fost încă aprobată de Food and Drug Administration (SUA). Aceste tulpini trebuie testate pentru a demonstra sensibilitatea daptomicinei.

TABELUL 89-3 INDICAȚII DE TRATAMENT CHIRURGICAL LA PACIENȚII CU ENDOCARDITĂ

Indicație de chirurgie în vederea unei evoluții optime
Insuficiență cardiacă congestivă moderată până la severă cauzată de disfuncția valvulară
Proteză valvulară instabilă, parțial dehiscentă
Bacteriemie persistentă, în pofida tratamentului antimicrobian optim
Lipsa terapiei bactericide eficiente (de exemplu, endocardita cu fungi sau cu *Brucella*)
Endocardita cu *Staphylococcus aureus* pe proteză valvulară, cu complicații cardiace
Recăderea endocarditei pe proteză valvulară după tratament antimicrobian optim
Indicație de chirurgie în vederea ameliorării evoluției[a]
Extensia perivalvulară a infecției
Endocardita cu *S. aureus* pe valvă aortică sau mitrală, cu răspuns slab la tratament
Vegetație mare (> 10 mm diametru), hipermobilă, cu risc crescut de embolizare
Febră inexplicabilă, persistentă (≥ 10 zile) în endocardita pe valve native, cu culturi negative
Endocardita cu răspuns slab sau cu recăderi, cauzată de enterococi sau bacili Gram-negativi, cu rezistență înaltă la antibiotice

[a] Este nevoie de atenție în recomandarea tratamentului chirurgical; de multe ori, există alte indicii care grăbesc intervenția chirurgicală.

- Endocardita pe proteze valvulare cu stafilococ se tratează 6-8 săptămâni cu terapie combinată. Rifampicina este o componentă esențială, deoarece este capabilă să distrugă stafilococii aderenți de materialul străin. Doi alți agenți se adaugă tratamentului cu rifampicină pentru a preveni apariția rezistenței *in vivo*. Testarea sensibilității gentamicinei trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului cu rifampicină; dacă tulpina izolată este rezistentă la gentamicină, atunci trebuie înlocuită cu un alt aminoglicozid, o fluorochinolonă sau un alt agent activ.
- Terapia empirică (înainte de aflarea rezultatelor culturilor sau în cazul culturilor negative) trebuie să se bazeze pe indiciile clinice și epidemiologice referitoare la etiologia afecțiunii (de exemplu, la un utilizator de droguri intravenoase, endocardita iatrogenă).
  - În absența terapiei antibiotice anterioare, cu hemoculturi negative, este puțin probabilă infecția cu *S. aureus*, CoNS sau enterococi; în acest caz, terapia empirică se concentrează pe microorganismele nutriționale, grupul HACEK și *Bartonella*.
  - Când hemoculturile negative sunt influențate de tratamentul antibiotic anterior, se indică o terapie empirică extinsă care trebuie să includă germenii patogeni inhibați de antibioticele administrate.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

- Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare devreme în evoluția bolii la pacienții care au indicațiile listate în Tabelul 89-3; multe dintre aceste indicații nu sunt absolute și recomandările derivă din studiile observaționale și opiniile specialiștilor. Indicația majoră de tratament chirurgical al endocarditei este insuficiența cardiacă congestivă moderat-severă, refractară la tratament.
- Pacienții care dezvoltă insuficiență aortică acută cu preînchiderea valvei mitrale, ruperea unui abces situat pe sinusul Valsalva, în partea dreaptă a cordului, sau în sacul pericardic necesită intervenție chirurgicală de urgență (în aceeași zi).
- Intervenția chirurgicală trebuie amânată 2-3 săptămâni, dacă este posibil, când pacientul a suferit un accident vascular embolic necomplicat. Un anevrism micotic rupt trebuie tratat înainte de intervenția chirurgicală cardiacă.
- Durata tratamentului antibiotic după intervenția chirurgicală cardiacă depinde de indicațiile chirurgicale.
  - În cazul NVE necomplicată cauzată de microorganisme susceptibile, cu culturi valvulare negative la momentul intervenției chirurgicale, durata tratamentului pre- și postoperator trebuie să fie egală cu durata totală a tratamentului recomandat, cu aproximativ 2 săptămâni de tratament administrat postoperator.
  - În cazul endocarditei cu abcese paravalvulare, PVE tratată parțial sau valve cu culturi pozitive, pacientul trebuie să primească un ciclu complet de tratament postoperator.

- **Evoluție.** Mortalitatea ridicată și evoluția nefavorabilă se corelează mai mult cu impactul infecției asupra comorbidităților și a complicațiilor legate de disfuncția de organ decât cu eșecul terapiei antibiotice.
  - Ratele de supraviețuire sunt de 85-90% pentru pacienții cu endocardită pe valve native cauzată de streptococul viridans, microorganisme din grupul HACEK sau enterococi, spre deosebire de 55-70% în cazul infecției pe valve native cu *S. aureus*.

TABELUL 89-4 LEZIUNI CARDIACE LA RISC ÎNALT PENTRU CARE SE RECOMANDĂ PROFILAXIA ENDOCARDITEI ÎNAINTE DE PROCEDURI DENTARE

Proteze valvulare cardiace
Antecedente de endocardită
Boală cardiacă congenitală cianotică necorectată, inclusiv șunturi sau comunicări cardiace paliative
Boală cardiacă congenitală corectată complet, în primele 6 luni după corecție
Boală cardiacă congenitală incomplet corectată, cu defect rezidual adiacent materialului protetic
Dezvoltarea unei valvulopatii după transplantul cardiac

Sursă: W. Wilson și colab.: Circulation, publicat online, 9 aprilie 2007.

  – Rata mortalității în endocardita pe proteze valvulare este de 40-50% în primele 2 luni de la protezare, pentru ca, ulterior, să scadă la numai 10-20%.
- **Prevenția.** American Heart Association a limitat dramatic recomandările pentru profilaxia în endocardită. Astăzi, profilaxia este recomandată doar la pacienții cu risc înalt de morbiditate severă și deces prin endocardită.
  – Profilaxia se recomandă doar în procedurile dentare în care se manipulează țesuturile gingivale sau regiunea periapicală ori în cele care implică perforarea mucoasei orale (inclusiv chirurgia tractului respirator).

TABELUL 89-5 SCHEME DE ANTIBIOTICE PENTRU PROFILAXIA ENDOCARDITEI LA ADULȚII CU RISC ÎNALT DE LEZIUNI INTRACARDIACE[a,b]

A. Regim standard oral
1. Amoxicilină 2 g p.o., cu o oră înainte de procedură
B. Intoleranță la medicația orală
1. Ampicilină 2 g i.v. sau i.m., cu o oră înainte de procedură
C. Alergie la penicilină
1. Claritromicină sau azitromicină 500 mg p.o., cu o oră înainte de procedură
2. Cefalexin[c] 2 g p.o., cu o oră înainte de procedură
3. Clindamicină 600 mg p.o., cu o oră înainte de procedură
D. Alergie la penicilină, intoleranță la medicația orală
1. Cefazolin[c] sau ceftriaxonă[c] 1 g i.v. sau i.m., cu 30 de minute înainte de procedură
2. Clindamicină 600 mg i.v. sau i.m., cu o oră înainte de procedură

[a] Dozele pentru copii: pentru amoxicilină, ampicilină, cefalexin sau cefadroxil, se folosesc 50 mg/kgcorp p.o.; cefazolin 25 mg/kgcorp i.v.; clindamicină 20 mg/kgcorp p.o, 25 mg/kgcorp i.v.; claritromicină 15 mg/kgcorp p.o.; gentamicină 1,5 mg/kgcorp i.v. sau i.m.; vancomicină 20 mg/kgcorp i.v.
[b] Pentru leziunile cu risc înalt, vezi Tabelul 89-4. Nu se recomandă profilaxia pentru alte leziuni.
[c] La pacienții cu hipersensibilitate imediată la penicilină (urticarie, angioedem, anafilaxie) nu se utilizează cefalosporine.
Sursă: W. Wilson și colab.: Circulation, publicat online 9 aprilie 2007.

Profilaxia nu se recomandă pacienților supuși procedurilor pe tractul gastrointestinal sau genitourinar

- În Tabelul 89-4 sunt listate leziunile cardiace cu risc înalt pentru care se recomandă profilaxia, iar în Tabelul 89-5 sunt enumerate schemele de tratament antibiotic pentru profilaxia endocarditei.

Pentru mai multe informații, vezi Karchmer A. W.: Infective Endocarditis, cap. 124, p. 1052, în HPIM-18.

CAPITOLUL 90

Infecțiile intraabdominale

Infecțiile intraabdominale apar în general ca urmare a afectării integrității unei bariere anatomice normale. Microorganismele care colonizează în mod normal intestinul sau alte organe intraabdominale pătrund la nivelul spațiului peritoneal steril în condiții normale, producând peritonita și – dacă pacientul supraviețuiește acestei etape și urmează tratament – formarea abceselor.

PERITONITA

Peritonita este o afecțiune cu riscuri majore, fiind frecvent însoțită de bacteriemie și sindrom septic. Peritonita primară nu are o sursă aparentă de contaminare, în timp ce peritonita secundară se dezvoltă atunci când bacteriile contaminează peritoneul, ca rezultat al revărsării dintr-un viscer intraabdominal perforat. Tipul de microorganism izolat și tabloul clinic diferă în cele două entități.

PERITONITA BACTERIANĂ PRIMARĂ (SPONTANĂ)

- **Epidemiologie.** Peritonita bacteriană primară (PBP) apare mai frecvent în relație cu ciroza hepatică (frecvent ca rezultat al alcoolismului) și cu ascită preexistentă, dar ≤ 10% dintre pacienții cirotici dezvoltă PBP. Totuși, afecțiunea poate apărea și la pacienții cu alte afecțiuni (de exemplu, boală malignă, hepatită).
- **Patogeneză.** Cauza PBP implică diseminarea hematogenă a microorganismelor la un pacient la care ficatul afectat de boală și circulația portală modificată determină apariția unui defect în funcția normală de filtrare.
- **Microbiologie.** Bacilii enterici Gram-negativi, precum *Escherichia coli,* sau microorganismele gram-pozitive, precum streptococii, enterococii și pneumococii, reprezintă agenții etiologici cel mai frecvent implicați.
  - În PBP, se izolează în mod caracteristic o singură specie de microorganisme.
  - Dacă în lichidul peritoneal se identifică multiple microorganisme, incluzând anaerobi, diagnosticul de PBP trebuie reconsiderat și trebuie căutată o sursă secundară de peritonită.
- **Manifestări clinice.** Unii pacienți prezintă un debut acut de dureri abdominale sau semne de iritație peritoneală, iar alții au doar manifestări nespecifice și nu foarte bine localizate (precum stare de rău, fatigabilitate sau encefalopatie). Febra este frecventă (apare la aproximativ 80% dintre pacienți).

- **Diagnostic.** Izolarea a > 250 PMN/μL în fluidul peritoneal este diagnosticul pentru PBP.
  - Creşterea pragului de detecţie poate fi obţinută prin adăugarea a 10 ml de lichid peritoneal direct într-un flacon pentru hemocultură.
  - Simultan trebuie recoltate hemoculturi, PBP fiind însoţită frecvent de bacteriemie.

TRATAMENT **Peritonita bacteriană primară**

- O cefalosporină de generaţia a treia (de exemplu, ceftriaxonă 2 g/zi i.v.; sau cefotaxim, 2 g la 8 ore, administrat i.v.) sau piperacilină/tazobactam (3,375g la 6 ore i.v.) reprezintă terapia antibiotică empirică adecvată.
- După identificare microorganismului infectant, terapia trebuie restrânsă.
- Terapia antimicrobiană trebuie administrată cel puţin 5 zile, însă pacienţii cu bacteriemie şi cei la care întârzie ameliorarea tabloului clinic pot necesita tratament antibiotic prelungit (până la 2 săptămâni).

- **Prevenţie.** Până la 70% dintre pacienţi prezintă o recurenţă a PBP în primul an. Profilaxia antibiotică cu fluorochinolone (ciprofloxacin, 750 mg/săptămână) sau trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; un comprimat dublu/zi) reduce această rată la < 20%, dar creşte riscul de infecţii severe cu stafilococ.

PERITONITA SECUNDARĂ

- **Patogeneză.** Peritonita secundară se dezvoltă atunci când bacteriile contaminează peritoneul, ca rezultat al revărsării dintr-un viscer intraabdominal perforat.
- **Microbiologie.** Microorganismele izolate constituie aproape întotdeauna o floră mixtă, în care predomină bacilii Gram-negativi şi anaerobii, în special atunci când sursa de contaminare este colonică. Tipurile de microorganisme izolate de la nivelul peritoneului variază în funcţie de sursa procesului iniţial.
- **Manifestări clinice.** Simptomele iniţiale pot fi localizate sau vagi şi depind de organul primar implicat. Pe măsură ce infecţia se răspândeşte în cavitatea peritoneală, durerea creşte în intensitate, bolnavul stă nemişcat, adesea cu genunchii flectaţi, pentru a evita întinderea fibrelor nervoase de la nivelul cavităţii peritoneale. Tusea sau strănutul determină dureri lancinante. Pacientul prezintă apărare marcată, voluntară şi involuntară, a musculaturii abdominale anterioare, sensibilitate (adesea cu rebound) şi febră.
- **Diagnostic.** Deşi izolarea microorganismelor din lichidul peritoneal este mai uşoară în peritonitele secundare decât în cele primare, examenele radiografice pentru identificarea sursei de contaminare peritoneală sau intervenţia chirurgicală imediată trebuie să facă parte din evaluarea diagnostică iniţială. Puncţia abdominală se face doar în cazul traumatismelor, unde trebuie exclusă precoce posibilitatea unui hemoperitoneu.
- **Tratament.** Tratamentul peritonitei secundare include administrarea precoce de antibiotice ţintite pe microorganismul respectiv – de exemplu, combinaţia penicilină/inhibitor de beta-lactamază, o fluorochinolonă sau cefalosporină de generaţia a treia plus metronidazol.
  - Pacienţii în stare critică din departamentele de terapie intensivă ar trebui să urmeze terapie cu imipenem (500 mg la 6 ore, i.v.) sau combinaţii de medicamente, precum ampicilină plus metronidazol şi ciprofloxacin.
  - Intervenţia chirurgicală este necesară adeseori.

PERITONITA LA PACIENȚII CU DPAC

- **Patogeneză**. Similar infecției asociate cu dispozitive intravasculare, microorganismele de la nivelul tegumentelor migrează de-a lungul cateterului, un corp străin care servește ca poartă de intrare.
- **Microbiologie**. Peritonita asociată DPAC (dializă peritoneală ambulatorie continuă) implică de obicei microorganisme de pe suprafața tegumentului, cele mai comune fiind speciile de *Staphylococcus*, cum ar fi stafilococii coagulazo-negativi și *Staphylococcus aureus*, care sunt responsabile de aproximativ 45% dintre cazuri; bacili Gram-negativi și fungi, precum speciile de *Candida*, sunt identificați ocazional.
- **Manifestări clinice.** Tabloul clinic al peritonitei din DPAC se aseamănă cu cel din peritonita secundară, în care durerea difuză și semnele peritoneale sunt frecvente.
- **Diagnostic**. Se recoltează câteva sute de mililitri de lichid de dializă, care se centrifughează și se trimit la laborator pentru culturi.
  - Cultura lichidului de dializă în eprubete, pentru hemoculturi, îmbunătățește rezultatele.
  - Lichidul de dializă este, de obicei, tulbure și conține > 100 leucocite/μL, din care > 50% sunt neutrofile.
- **Tratament**. Terapia empirică pentru peritonita din cadrul DPAC trebuie să țintească *speciile* de stafilococi și bacilii Gram-negativi (de exemplu, cefazolin și o fluorochinolonă sau o cefalosporină de generația a treia, precum ceftazidim). Vancomicina trebuie utilizată în locul cefazolinului dacă rezistența la meticilină este prevalentă, dacă pacientul are stare toxică sau infecție la nivelul porții de intrare.
  - Antibioticele se administrează intraperitoneal fie în mod continuu (de exemplu, la fiecare filtrare), fie intermitent (de exemplu, o dată pe zi, împreună cu doza necesară pentru a rămâne în cavitatea peritoneală timp de 6 ore). Dacă starea bolnavului este severă, tratamentul trebuie suplimentat cu antibiotice administrate intravenos.
  - Dacă pacientul nu răspunde după 48 de ore de tratament, trebuie luată în considerare îndepărtarea cateterului.

ABCESE INTRAABDOMINALE

În general, diagnosticul de abces intraabdominal se bazează pe examinările radiografice, din care CT abdominală este de obicei cea mai utilă.

ABCESE INTRAPERITONEALE

- **Epidemiologie**. Dintre toate abcesele intraabdominale, 74% sunt situate intraperitoneal sau retroperitoneal și nu sunt la nivelul viscerelor.
- **Patogeneză**. Majoritatea abceselor intraperitoneale provin dintr-o sursă colonică. Ele se dezvoltă într-o peritonită netratată, ca o extensie a procesului patologic și reprezintă activitatea de apărare a gazdei pentru a preveni răspândirea la distanță a infecției.
- **Microbiologie**. *Bacteroides fragilis* reprezintă numai 0,5% din flora colonică normală, dar este anaerobul cel mai frecvent izolat la nivelul abceselor intraabdominale și al torentului sangvin.
- **Tratament**. Terapia antimicrobiană este adjuvantă drenajului și/sau intervenției chirurgicale a unei leziuni sau a unor procese subiacente.
  - Abcesele asociate diverticulitei se separă odată cu ruptura unui diverticul și nu necesită intervenție chirurgicală de rutină.
  - Se recomandă antibiotice cu activitate excelentă împotriva bacililor Gram-negativi și anaerobi (vezi „Peritonita secundară", descrisă mai sus).

ABCESELE VISCERALE

Abcesele hepatice

- **Epidemiologie şi microbiologie.** Abcesele hepatice reprezintă aproximativ 50% dintre abcesele viscerale intraabdominale şi sunt cel mai frecvent cauzate de bolile tractului biliar (bacili Gram-negativi aerobi sau enterococi) şi mult mai rar prin diseminare locală de la un focar pelvian sau o altă sursă intraperitoneală (floră mixtă incluzând specii aerobe şi anaerobe, dintre care cea mai frecventă este *B. fragilis*) sau diseminare hematogenă (este implicat de obicei un singur microorganism; acesta poate fi *S. aureus* sau o specie de streptococ, precum *S. milleri*).
  - Abcesele hepatice amoebiene nu sunt mai puţin frecvente.
  - Testele serologice pentru amoebe sunt pozitive în peste 95% dintre cazuri.
- **Manifestări clinice.** Pacienţii prezintă febră, anorexie, scădere ponderală, greaţă şi vomă, dar numai 50% au semne localizate în hipocondrul drept, incluzând durere, sensibilitate la palpare, hepatomegalie şi icter. Nivelul seric al fosfatazei alcaline este crescut la 70% dintre pacienţii cu abcese hepatice, iar leucocitoza este frecventă. Bacteriemia concomitentă este descoperită la o treime din pacienţi.
- **Tratament.** Drenajul rămâne principala metodă terapeutică a abceselor intraabdominale, dar tratarea exclusiv medicală cu antibiotice pe o perioadă mai lungă poate fi eficientă.
  - Terapia empirică este similară celei pentru sepsis intraabdominal şi peritonită bacteriană secundară..
  - Eşecul drenajului percutanat apare în cazul abceselor multiple, voluminoase, al abceselor cu conţinut vâscos care tinde să înfunde cateterul, al bolilor asociate (de exemplu, boli ale tractului biliar) sau al lipsei unui răspuns clinic la drenajul percutanat timp de 4-7 zile.

Abcesele splenice

- **Epidemiologie.** Abcesele splenice sunt mai puţin frecvente decât cele hepatice şi, de obicei, apar prin diseminare hematogenă a infecţiei (de exemplu, din cauza unei endocardite bacteriene). Adeseori, diagnosticul s-a pus doar la necropsie, deoarece această afecţiune este frecvent fatală dacă nu este tratată.
- **Microbiologie.** Abcesele splenice sunt cel mai frecvent cauzate de streptococi; *S. aureus* este a doua cauză ca frecvenţă. Bacilii Gram-negativi pot determina abcese splenice la pacienţii cu focare infecţioase la nivelul tractului urinar, bacteriemie asociată sau cu infecţie într-o altă localizare abdominală; *Salmonella* a fost izolată în mod frecvent, în special la pacienţii cu siclemie.
- **Manifestări clinice.** Durerea abdominală sau splenomegalia apar la aproximativ 50% dintre cazuri, iar durerea localizată în hipocondrul stâng în 25% dintre cazuri. Febra şi leucocitoza sunt frecvente.
- **Tratament.** Splenectomia, terapia antibiotică adjuvantă şi vaccinarea împotriva microorganismelor încapsulate (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilis influenzae* şi *Neisseria meningitidis*) rămân abordarea de elecţie în cazul abceselor complexe, multiloculare sau multiple. Drenajul percutanat a avut rezultate bune în cazul abceselor unice, mici (< 3cm) şi poate fi utilizat şi în cazul pacienţilor cu risc chirurgical înalt.

Abcese perinefretice şi renale

- **Epidemiologie.** Abcesele perinefretice şi renale nu sunt frecvente. Peste 75% dintre abcesele perinefretice şi renale provin dintr-o infecţie ascendentă iniţială a tractului urinar şi sunt precedate de pielonefrită. Cel mai important

factor de risc este prezența nefrolitiazei care produce obstrucția fluxului urinar.

- **Microbiologie.** Microorganismele cel mai frecvent întâlnite în abcesele perinefretice și renale sunt *E. coli*, specii de *Proteus* (asociate cu calculii de struvit) și specii de *Klebsiella*. Uneori pot fi identificate și specii de *Candida*.
- **Manifestări clinice.** Semnele clinice sunt nespecifice și includ: dureri în flanc, dureri abdominale și febră. Diagnosticul trebuie luat în considerare când un pacient cu simptome și semne de pielonefrită rămâne febril după 4-5 zile de tratament. Diagnosticul trebuie luat în considerare când se izolează floră polimicrobiană dintr-o urocultură la un pacient cunoscut cu calculi renali sau când febra și piuria coexistă cu o urocultură sterilă.
- **Tratament.** Tratamentul abceselor perinefretice și renale include drenarea puroiului și terapie antibiotică țintită pe microorganismul/microorganismele izolate. În cazul abceselor perinefretice, drenajul precutanat are de obicei rezultate bune.

Pentru mai multe informații, vezi Baron M.J., Kasper D. L.: Intraabdominal infections and Abscesses, cap. 127, p. 1077, în HPIM-18.

CAPITOLUL 91
Bolile diareice infecțioase acute

Bolile diareice acute, cu o incidență anuală de aproximativ 4,6 miliarde de cazuri, ocupă locul al doilea ca frecvență la nivel mondial (după bolile acute ale tractului respirator superior). Tabloul clinic polimorf din afecțiunile diareice acute corespunde marii varietăți de agenți infecțioși implicați (Tabel 91-1). O abordare a evaluării și a tratamentului pacienților cu diaree infecțioasă este prezentată în Fig. 91-1.

BOALA DIAREICĂ NEINFLAMATORIE

DIAREEA CĂLĂTORILOR

Vezi Cap. 214 pentru informații.

TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE BACTERIENE

Dacă există dovezi ale unui focar ca sursă comună, întrebările despre ingestia anumitor alimente și momentul apariției diareei după o masă pot oferi indicii asupra cauzei bacteriene a bolii.

- *Staphylococcus aureus*: enterotoxina este elaborată în alimentele păstrate la temperatura ambientală (de exemplu, la picnicuri).
  - Perioada de incubație este de 1-6 ore. Boala durează < 12 ore și se manifestă prin: diaree, greață, vărsături și crampe abdominale, de obicei fără febră.
  - Majoritatea cazurilor sunt cauzate de contaminarea de către purtători infectați.
- *Bacillus cereus*: poate determina toxiinfecții alimentare emetice sau diareice.

TABELUL 91-1 PATOGENI GASTROINTESTINALI CARE PROVOACĂ DIAREE ACUTĂ

Mecanism	Localizare	Boală	Examenul scaunului	Exemple de patogeni implicați
Neinflamator (enterotoxină)	Intestinul subțire proximal	Diaree apoasă	Fără leucocite în scaun; creștere ușoară sau fără creștere a nivelului de lactoferină fecală	*Vibrio cholerae, Escherichia coli* enterotoxigenă (LT și/sau ST), *E. coli enteroagregantă, Clostridium perfringens, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Aeromonas hydrophila, Plesiomonas shigelloides*, rotavirus, norovirus, adenovirusuri, *Giardia lamblia*, specii de *Cryptosporidium*, specii de *Cyclospora*, microsporidii
Inflamator (invazie sau citotoxină)	Colon distal, intestin subțire	Dizenterie sau diaree inflamatorie	Leucocite polimorfonucleare fecale; creștere importantă a lactoferinei fecale	Specii de *Shigella*, specii de *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *E. coli* enterohemoragică, *E. coli* enteroinvazivă, *Yersinia enterocolitica, Listeria monocytogenes, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile, A. hydrophila, P. shigelloides, Entamoeba histolytica, Klebsiella oxytoca*
Penetrare	Intestinul subțire distal	Febră enterică	Leucocite mononucleare fecale	*Salmonella typhi, Y. enterocolitica*

Abrevieri: LT= enterotoxina termolabilă, ST= enterotoxina termostabilă.
Sursă: după Steiner T. S., Guerrant R. L.: „Principles and syndromes of enteric infection", in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell și colab. (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, p. 1335-1351.

- Forma emetică este asemănătoare celei produse de *S. aureus* și este determinată de o enterotoxină de tip stafilococic, cu o perioadă scurtă de incubație (1-6 ore) și este asociată cu consumul de orez prăjit contaminat.
- Forma diareică are perioadă de incubație mai lungă (8-16 ore), este determinată de o enterotoxină de tip *E. coli* termolabilă (LT), în care diareea și crampele abdominale sunt caracteristice, iar voma lipsește.

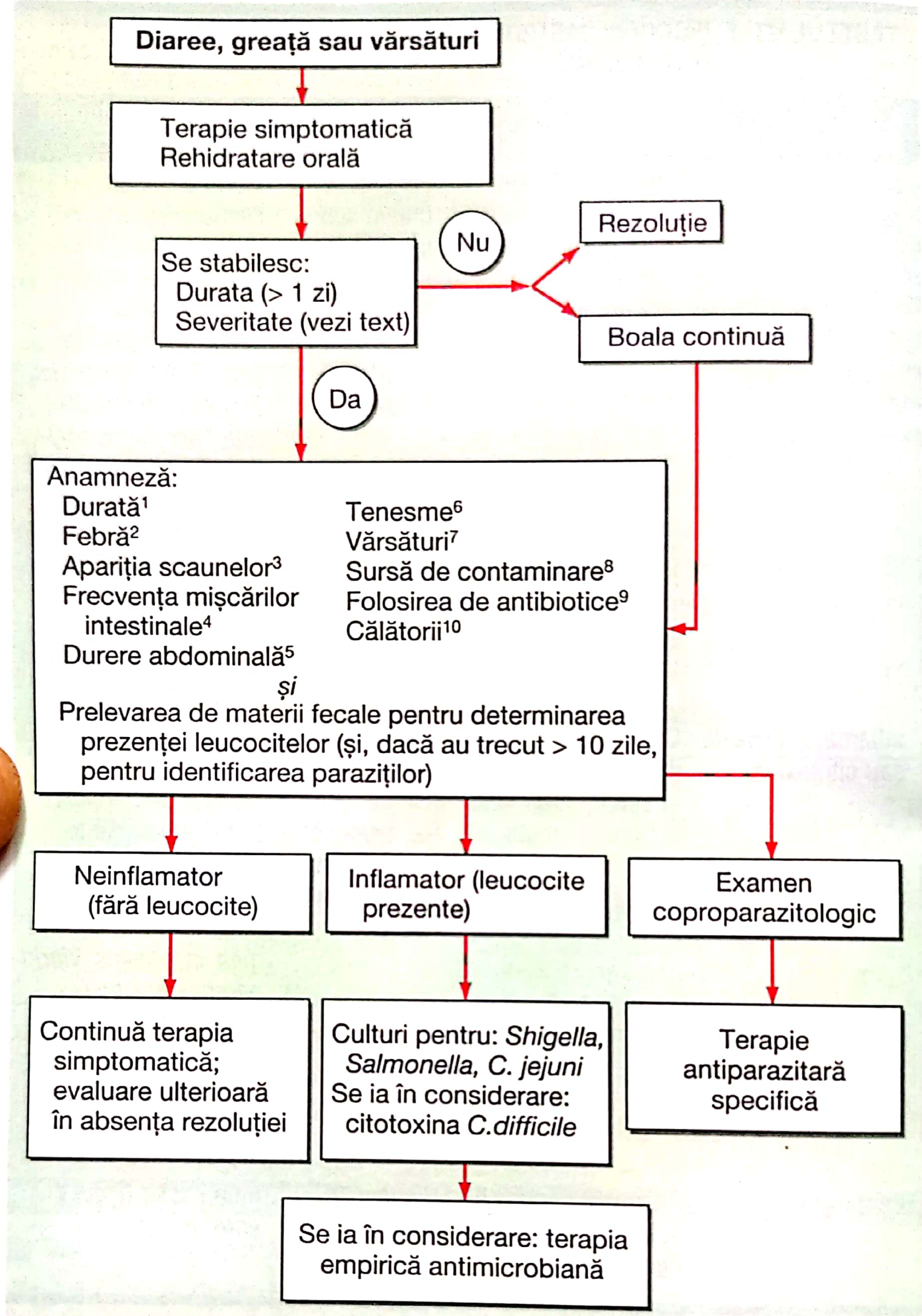


FIGURA 91-1 Algoritm clinic pentru abordarea pacientului cu diaree infecțioasă comunitară sau toxiinfecție alimentară. Explicații: **1.** Diareea care durează mai mult de 2 săptămâni este definită ca fiind cronică; în aceste cazuri, majoritatea cauzelor de diaree acută sunt mai puțin probabile și trebuie luat în considerare un nou spectru etiologic. **2.** Febra implică deseori o boală invazivă, deși febra și diareea pot apărea și în infecții în afara tractului gastrointestinal, ca în cazul malariei. **3.** Scaunul care conține sânge sau mucus indică existența ulcerațiilor la nivelul intestinului gros. Scaunele cu sânge fără leucocite fecale trebuie să ridice suspiciunea de posibilă infecție cu *Escherichia coli* enterohemoragică producătoare de toxină Shiga-like. Scaunul voluminos, albicios, sugerează un proces la nivelul intestinului subțire care determină malabsorbție. Scaunele abundente, riziforme, sugerează holeră sau un proces toxigenic similar. **4.** Numărul de scaune pe o anumită perioadă poate fi primul avertisment de deshidratare iminentă. **5.** Durerea abdominală poate

- *Clostridium perfringens*: ingestia de spori rezistenți la căldură din carnea de vită, de pui sau din legume nepreparate termic determină producerea de toxine în tractul intestinal. Perioada de incubație este de 8-14 ore, după care pacientul prezintă diaree și crampe abdominale ≤ 24 de ore, fără vărsături sau febră.

HOLERA

Microbiologie

Holera este cauzată de *Vibrio cholerae* serogrupurile O1 (clasic și biotipul El Tor) și O139 – un bacil Gram-negativ încurbat, facultativ anaerob, foarte mobil. Habitatul natural al *V. cholerae* este reprezentat de zonele de coastă cu apă sărată și de estuare. Toxina pe care o produce este răspunzătoare de manifestările bolii.

Epidemiologie

În prezent, > 90% dintre cazurile raportate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) provin din Africa; cu toate acestea, multe cazuri rămân neraportate sau nu au identificată o etiologie bacteriană specifică.

- Se estimează că sunt > 3 milioane de cazuri anual, cu > 100 000 de decese.
- Răspândirea se face prin contaminarea apei și a surselor de apă cu materii fecale. Infecția necesită ingestia unei doze relativ mari (în comparație cu alți patogeni), de > 10^5 microorganisme.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 24-48 de ore, pacientul prezintă scaune diareice apoase, fără colici, dar cu vărsături, care determină deshidratare profundă, rapid progresivă și deces în câteva ore.

- În prima zi, volumul scaunului poate depăși 250 mL/kgcorp.
- Scaunele au aspect caracteristic de „apă de orez": un lichid gri, tulbure, cu flocoane de mucus, fără sânge și cu un miros de pește, inofensiv.

---

fi cea mai severă în procesele inflamatorii, ca în cazul infecției cu *Shigella, Campylobacter* și în cazul toxinelor necrozante. Crampe musculare abdominale dureroase, determinate de pierderea de electroliți, pot fi observate în cazurile severe de holeră. Meteorismul abdominal este comun în giardioză. Un sindrom asemănător apendicitei impune prelevarea de culturi pentru *Yersinia enterocolitica* în mediu îmbogățit la rece. **6.** Tenesmele (spasme rectale dureroase, însoțite de nevoia imperioasă de defecație, dar cu pasajul unei cantități reduse de scaun) sunt caracteristice pentru asocierea proctitei, cum se întâmplă în shigeloză sau amoebiază. **7.** Vărsăturile implică o infecție acută (ca în cazul bolilor mediate de toxine sau al toxiinfecțiilor alimentare), dar pot să apară în diferite boli sistemice (de exemplu, malarie) și în obstrucția intestinală. **8.** Interogarea pacientului referitor la afectarea concomitentă a altor persoane cunoscute este o metodă mai eficientă de identificare a sursei de contaminare decât ar fi alcătuirea unei liste cu alimentele ingerate recent. Dacă o sursă comună pare probabilă, este indicată investigarea anumitor alimente. Vezi textul pentru discuția asupra contaminării bacteriene a alimentelor. **9.** Tratamentul antibiotic actual sau recent sugerează diareea cu *Clostridium difficile*. Se întrerupe tratamentul antibiotic, dacă este posibil, și se ia în considerare efectuarea testelor pentru identificarea toxinelor *C. difficile*. Utilizarea antibioticelor poate crește riscul altor infecții, precum salmoneloza. **10.** Vezi Cap. 214 pentru detalii despre diareea turiștilor. [După Steiner T. S., Guerrant R. L.: „Principles and syndromes of enteric infection", in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, G. L. Mandell și colab. (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, p. 1335-1351; Guerrant R. L., Bobak D. A.: N Engl J Med 325:327, 1991, cu permisiune).

Diagnostic

Prin cultivarea probelor de materii fecale pe medii selective [de exemplu, tiosulfat-citrat-bilă-sucroză (TCBS) agar] se poate izola microorganismul. Pentru utilizarea în teren, este disponibil un test de detectare a antigenului.

TRATAMENT **Holera**

Înlocuirea rapidă a lichidelor este esențială, preferabil cu soluția de rehidratare orală cu osmolaritate redusă (ORS) recomandată de OMS, care conține (pe litru de apă) 75 mmol de Na, 20 mmol de K, 65 mmol de Cl^-, 10 mmol de citrate și 75 mmol de glucoză.

- Dacă este disponibilă, se utilizează ORS pe bază de orez, care este superioară față de ORS standard.
- Dacă ORS nu este disponibilă, se poate prepara un înlocuitor care conține: ½ linguriță de sare de masă (NaCl; 3,5 g) și 4 linguri de zahăr (glucoză; 40 g) la un litru de apă sigură.
- La pacienții cu deshidratare severă, rehidratarea inițială se face i.v. (de preferat cu soluție Ringer lactat), deficitul total de lichide putând fi înlocuit în primele 3-6 ore (jumătate din cantitate în prima oră).
- O singură doză dintr-un antibiotic eficient diminuează durata diareei și volumul scaunului: doxiciclină (300 mg), ciprofloxacină (30 mg/kgcorp, fără a se depăși 1 g) sau azitromicină (1 g).

VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS ȘI *V. CHOLERAE* NON-01

Aceste infecții sunt legate de ingestia de apă de mare sau de fructe de mare nepreparate termic contaminate. După o perioadă de incubație care durează de la 4 ore la 4 zile, apar: diaree apoasă, crampe abdominale, greață, vărsături și, ocazional, febră și frisoane. Boala durează < 7 zile. Dizenteria este mai puțin obișnuită. Pacienții cu afecțiuni asociate (de exemplu, hepatopatie) au uneori infecții extraintestinale care necesită tratament antibiotic.

NOROVIRUSURI ȘI CALICIVIRUSURI UMANE ÎNRUDITE

Microbiologie și epidemiologie

Aceste virusuri ARN monocatenare sunt cauze obișnuite pentru diareea călătorilor și gastroenterite virale la pacienți indiferent de vârstă, precum și pentru epidemii pe tot globul, cu prevalență mai mare în anotimpul rece. În SUA, > 90% dintre epidemiile de gastroenterite nebacteriene sunt cauzate de norovirusuri. Pentru a produce infecția, este necesară o cantitate mică de inocul. Astfel, deși calea fecal-orală este principalul mod de transmitere, aerosolii, contactul cu obiecte casnice și contactul interindividual pot duce, de asemenea, la infecție.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 24 de ore (în medie 12-72 de ore), pacienții prezintă brusc greață, vărsături, diaree și/sau crampe abdominale însoțite de simptome sistemice (de exemplu, febră, cefalee, frisoane). Scaunele sunt nelegate, apoase și nu conțin sânge, mucus sau leucocite. Boala durează 12-60 de ore.

Diagnostic

Virusurile sunt detectate în scaun și în alte lichide din organism prin PCR imunotestare enzimatică (EIA), dar aceste metode sunt încă în mare parte destinate doar studiilor de cercetare sau în caz de epidemii.

TRATAMENT **Infecțiile cu norovirusuri și calicivirusuri umane înrudite**

În aceste infecții sunt necesare doar măsuri de susținere.

ROTAVIRUSURILE

Microbiologie și epidemiologie

Rotavirusurile sunt virusuri ADN dublu-catenare, segmentate, care infectează aproape toți copiii cu vârsta de 3-5 ani; adulții se infectează doar în caz de expunere.

- Reinfectarea este mai puțin severă progresiv.
- În materiile fecale se găsesc cantități mari de virus în prima săptămână de boală, transmiterea având loc atât pe cale fecal-orală, cât și de la persoană la persoană.
- Vârful de incidență a bolii este în lunile reci de toamnă și iarna.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 1-3 zile, boala debutează brusc. Vărsăturile preced adesea diareea (scaune nelegate, apoase, fără sânge sau leucocite); aproximativ o treime dintre pacienți prezintă febră > 39°C. Boala durează 3-7 zile.

Diagnostic

EIA și tehnicile de detectare a ARN-ului viral (de exemplu, PCR) se folosesc pentru identificarea virusurilor în materiile fecale.

TRATAMENT **Infecția cu rotavirusuri**

În aceste infecții sunt necesare doar măsuri de susținere. Deshidratarea poate fi severă; la pacienții cu vărsături frecvente, rehidratarea se face pe cale i.v. Se evită administrarea de antibiotice și agenți antimotilitate.

Profilaxie

Vaccinurile antirotavirusuri, dintre care sunt disponibile două, au fost incluse în schema de vaccinare uzuală pentru sugarii din SUA. Deși au o eficacitate scăzută (50-70%) în regiunile mai sărace, OMS recomandă efectuarea acestor vaccinuri în toate țările.

GIARDIOZA

Microbiologie și epidemiologie

Giardia lamblia (numit și *G. intestinalis* sau *G. duodenalis*) este un protozoar parazit care trăiește în intestinul subțire al omului și al altor mamifere.

- Chisturile sunt ingerate din mediu, din care în intestinul subțire se eliberează trofozoiții flagelați care rămân în partea proximală a acestuia. Unii trofozoiți se închistează, iar chisturile rezultate se elimină în materiile fecale.

- Transmiterea se face pe cale fecal-orală, prin ingestia alimentelor sau a apei contaminate, sau prin contact interindividual în cazul stării de igienă precară (de exemplu, centre de îngrijire de zi, cămine etc.). Infestația este produsă de mai puțin de 10 chisturi.
- Chisturile viabile pot fi eradicate din apă prin fierbere sau filtrare. Tehnicile standard de clorinare utilizate pentru controlul bacteriilor nu distrug chisturile de *Giardia*.
- Pacienții tineri, cei nou expuși sau cu hipogamaglobulinemie au un risc crescut de infestare – ceea ce sugerează rolul imunității umorale în apariția rezistenței.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 5 zile până la 3 săptămâni, boala poate varia de la starea de purtător asimptomatic (cel mai frecvent) până la diaree fulminantă și malabsorbție.

- Simptomele timpurii importante sunt: diaree, dureri abdominale, meteorism, eructații, flatulență, greață și vărsături, care durează de obicei mai puțin de o săptămână. Febra și sânge sau mucus în scaun sunt rare.
- Giardioza cronică poate fi continuă sau episodică; diareea poate să nu fie importantă, dar pot să apară flatulență crescută, eructații sulfuroase și scădere în greutate.
- În unele cazuri, boala poate să fie severă, cu malabsorbție, retardul creșterii, deshidratare și/sau manifestări extraintestinale (de exemplu, uveită anterioară, artrită).

Diagnostic

Giardioza poate fi diagnosticată prin detectarea antigenului în fecale și/sau identificarea chisturilor (ovale, cu patru nuclei) sau a trofozoiților (paraziți plați, în formă de pară cu doi nuclei și patru perechi de flageli) în probele de scaun. Având în vedere variabilitatea de excreție a chisturilor, sunt necesare mai multe probe pentru a fi examinate.

TRATAMENT **Giardioza**

- Rata de vindecare în cazul metronidazolului (250 mg x 3/zi, 5 zile) este > 90%; tinidazolul (2 g p.o. în doză unică) este mai eficient. Nitazoxanidul (500 mg x 2/zi, 3 zile) este o alternativă de tratament.
- Dacă simptomele persistă, trebuie demonstrată continuitatea infestației înainte de a retrata pacientul și trebuie descoperite posibilele surse de reinfestare. Tratamentul prelungit cu metronidazol (750 mg x 3/zi, 21 de zile) s-a dovedit eficient.

CRIPTOSPORIDIOZA

Microbiologie și epidemiologie

Infestațiile criptospoidiale sunt cauzate de *Cryptosporidium hominis* și *C. parvum*.

- Oochisturile sunt ingerate și apoi se sparg, intră în celulele intestinale, se închistează generând alte oochisturi care se elimină în materiile fecale. Doza infecțioasă 50% la indivizii imunocompetenți este de aproximativ 132 de oochisturi.

- Transmiterea de la o persoană la alta a oochisturilor infestante poate apărea prin contact strâns sau în centrele de îngrijire de zi. Este frecventă transmiterea prin apă. Oochisturile nu sunt distruse prin clorinarea de rutină a apei.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubaţie de aproximativ 7 zile, pacientul poate rămâne asimptomatic sau poate prezenta diaree apoasă, nesangvinolentă, ocazional cu dureri abdominale, greaţă, vărsături, anorexie, febră şi/sau scadere în greutate, care durează1-2 ani. La pacienţii imunocompromişi (în special cei cu număr de celule T CD^{4+} < 100/µL), diareea poate fi profuză şi cronică, determinând deshidratare severă, scădere în greutate şi emaciere; poate fi implicat şi tractul biliar.

Diagnostic

Pentru diagnostic, se examinează în mai multe zile probe de fecale pentru oochisturi (diametrul 4-5 µm, mai mici decât paraziţii) şi se efectuează colorare pentru acido-alcoolorezistență modificată, metode de imunofluorescență directă şi EIA.

TRATAMENT **Criptosporidioza**

- Nitazoxanidul (500 mg x 2/zi, 3 zile) este eficient la pacienții imunocompetenți, dar nu şi la cei infectaţi cu HIV; la aceştia din urmă îmbunătăţirea statusului imun datorită terapiei antiretrovirale ameliorează simptomele.
- Pe lângă agenţii antiprotozoare, măsurile suportive includ înlocuirea de fluide şi electroliţi, precum şi administrarea de agenţi antidiareici.

CISTOIZOSPORIOZA

Infestaţia cu *Cystospora belli* (numită în trecut *Isospora belli*) apare prin ingestia de oochisturi şi este mai frecventă în ţările tropicale şi subtropicale. Infestaţia acută poate debuta brusc cu febră, dureri abdominale şi diaree apoasă, fără sânge, şi care poate dura săptămâni sau luni. Poate apărea eozinofilia. Pacienţii imunocompromişi (de exemplu, infectaţi cu HIV) pot prezenta boală cronică asemănătoare criptosporidiozei. Detectarea de oochisturi mari (aproximativ 25 µm) în scaun prin colorare acido-alcoolorezistentă modificată confirmă diagnosticul.

TRATAMENT **Cistoizosporioza**

- Trimetoprim-sulfametoxazolul (TMP-SMX, 160/800 mg x 2/zi, 10 zile) este tratamentul de elecţie pentru pacienţii imunocompetenţi.
  - Pacienţii infectaţi cu HIV trebuie să primească tratament prelungit cu TMP-SMX (160/800 mg x 4/zi, 10 zile, apoi 160/800 mg x 2, 3 sau 4/zi, 3-4 săptămâni, în funcţie de răspunsul clinic).
  - La pacienţii care nu tolerează TMP-SMX se administrează pirimetamină (50-75 mg/zi).
  - Pacienţii cu SIDA trebuie să primească terapie supresivă de menţinere (TMP-SMX, 160/800 mg de trei ori pe săptămână) pentru a preveni recăderile.

CICLOSPORIOZA

Cyclospora cayetanensis se transmite prin apă şi alimente (de exemplu, busuioc, zmeură). Manifestările clinice includ diaree, simptome asemănătoare gripei,

flatulență și eructații. Boala poate fi autolimitantă sau poate persista mai mult de o lună. Diagnosticul se bazează pe detectarea oochisturilor (sferice, 8-10 μm) în materiile fecale; studiile de diagnostic-țintă trebuie să fie solicitate în mod expres.

TRATAMENT **Ciclosporioza**

TMP-SMX (160/800 mg x 2/zi, 7 zile) este eficient. Pacienții cu SIDA trebuie să primească terapie supresivă de menținere pentru a preveni recăderile.

DIAREEA INFLAMATORIE

SALMONELOZELE

Microbiologie și patogeneză

Salmonelele sunt bacili Gram-negativi, facultativ anaerobi, care cauzează infecție atunci când se ingerează 10^3-10^6 microorganisme.

- Afecțiunile care reduc aciditatea gastrică sau care afectează integritatea mucoasei intestinale cresc riscul de infecție.
- Microorganismele penetrează stratul mucos al intestinului subțire și traversează epiteliul intestinal prin celulele M care acoperă plăcile Peyer.
  - *S. typhi* și *S. paratyphi* supraviețuiesc în macrofage, apoi diseminează în întreg organismul prin vasele limfatice, în final colonizând țesuturile reticuloendoteliale.
  - Salmonelele netifoidice cauzează frecvent gastroenterite, invadând mucoasa intestinului subțire și a colonului, ceea ce determină infiltrație cu PMN (spre deosebire de infiltratul cu celule mononucleare din febra tifoidă).

Epidemiologie și manifestări clinice

În funcție de specie, salmonelele produc febră tifoidă sau gastroenterite.

- *Febra tifoidă (enterică)*: este o afecțiune sistemică, manifestată prin febră și dureri abdominale și cauzată de diseminarea *S. tiphi* sau *S. paratiphy*, pentru care omul este singura gazdă.
  - Boala apare prin ingestia de alimente sau apă contaminate de purtătorii cronici și este rară în țările industrializate. Pe glob există aproximativ 22 milioane de cazuri, cu 200 000 de decese anual.
  - După o perioadă de incubație de 3-21 de zile, apar: febră prelungită (> 75% dintre cazuri), cefalee (80%), frisoane (35-45%), anorexie (55%) și dureri abdominale (30-40%). Alte simptome includ: transpirații, tuse, stare de rău, artralgii, greață, vărsături și diaree – sau, mai rar, constipație.
  - Manifestările fizice includ: pete roz (puțin evidente, de culoarea somonului, care se decolorează la presiune, erupție maculopapulară), hepatosplenomegalie, epistaxis și bradicardie relativă.
  - În a treia și a patra săptămână de boală pot apărea perforație intestinală și/sau hemoragie gastrointestinală; manifestările neurologice (de exemplu, meningită, sindrom Guillain-Barré) apar la 2-40% dintre pacienți.
  - Starea de purtător pe termen lung (adică > 1 an) în urină sau materii fecale apare la 1-4% dintre pacienți.
- *Salmonelozele netifoide (SNT)*: cel mai frecvent produse de *S. typhimurium* sau *S. enteridis*, SNT se manifestă în 6-48 de ore de la expunere ca o

gastroenterită (greață, vărsături, diaree fără sânge, crampe abdominale și febră), care durează 3-7 zile.

- În anul 2009 au fost raportate aproximativ 14 milioane de cazuri de SNT în SUA.
- Boala este dobândită de la multiple rezervoare animale. Principala cale de transmitere este prin alimente contaminate, cum ar fi ouăle (*S. enteridis*), carnea de pui, carnea roșie nepreparată termic, produsele lactate, alimentele preparate sau procesate și produsele proaspete. De asemenea, infecția poate apărea prin expunere la animale de casă, în special reptile.
- Coprocultura rămâne pozitivă 4-5 săptămâni și – în cazuri rare de purtători cronici – pentru > 1 an.
- 8% dintre pacienți prezintă bacteriemie, de obicei cauzată de *S. choleraesuis* și *S. dublin*; dintre acești pacienți, 5-10% dezvoltă infecții localizate (de exemplu, abces hepatosplenic, meningită, pneumonie, osteomielită).
- Artrita reactivă poate apărea după o gastroenterită cu *Salmonella*, în special la persoanele cu antigen de histocompatibilitate HLA-B27.

Diagnostic

Pentru diagnostic, sunt necesare culturi din sânge, materii fecale sau alte specimene.

TRATAMENT **Salmonelozele**

- *Febra tifoidă*: fluorochinolonele (de exemplu, ciprofloxacină, 500 mg p.o. x 2/zi) sunt mai eficiente pentru microorganismele sensibile.
  - Pacienții infectați cu tulpini rezistente la acid nalidixic (a căror sensibilitate la ciprofloxacină este redusă) trebuie tratați cu ceftriaxonă (2-3 g/zi i.v., 7-14 zile), azitromicină (1 g/zi p.o., 5 zile) sau doze mari de ciprofloxacină (750 mg p.o. x 2/zi sau 400 mg i.v. la 8 ore, 10-14 zile).
  - În cazuri severe, se poate administra dexametazonă.
- *SNT*: în majoritatea cazurilor nu se recomndă tratament antibiotic deoarece nu scurtează durata simptomelor și se asociază cu o rată crescută de recidivă, cu o stare de purtător prelungită și reacții secundare medicamentoase.
  - Tratamentul antibiotic este necesar la sugarii cu vârsta ≤ 3 luni, pacienții > 50 de ani cu suspiciune de ateroscleroză, pacienții cu imunosupresie, cei cu afecțiuni cardiace, valvulare sau endovasculare, și cei cu afecțiuni articulare semnificative.
  - Fluorochinolonele sau cefalosporinele de generația a treia se administrează 2-3 zile sau până la scăderea febrei (dacă pacientul este imunocompetent) sau 1-2 săptămâni (dacă pacientul este imunocompromis).
  - Pacienții infectați cu HIV au risc crescut de bacteriemie cu *Salmonella* și trebuie tratați 4 săptămâni cu fluorochinolone p.o. după ce au primit 1-2 săptămâni tratament i.v. În caz de recidivă, trebuie luată în considerare supresia cu fluorochinolone sau TMP-SMX.
  - Pacienții cu infecție endovasculară sau endocardită trebuie tratați cu cefalosporine de generația a treia, 6 săptămâni.

INFECȚIILE CU CAMPYLOBACTER

Microbiologie

Campylobacteriile sunt bacili Gram-negativi încurbați, mobili, care produc frecvent gastroenterite în SUA. Majoritatea cazurilor sunt determinate de *C. jejuni*.

Epidemiologie

Campylobacteriile există în tractul GI al multor animale folosite în industria alimentară, precum și al animalelor de casă. În SUA, ingestia de carne de pui contaminată determină 30-70% dintre cazuri. Transmiterea la om se produce prin contactul cu sau ingestia de produse alimentare crude sau nepreparate termic, sau prin contact direct cu animalele infectate.

Manifestări clinice

Perioada de incubație de 2-4 zile (medie, 1-7 zile) este urmată de un prodrom cu febră, cefalee, mialgii și/sau stare de rău general. În următoarele 24-48 de ore, apar diaree (scaunele conțin sânge, mucus și leucocite), crampe abdominale și febră.

- Majoritatea cazurilor sunt autolimitante, dar boala persistă > 7 zile în 10-20% dintre cazuri și poate fi confundată cu boala inflamatorie intestinală.
- Alte specii în afară de *C. jejuni* (de exemplu, *C. fetus*) pot cauza o boală similară sau o boală sistemică prelugită cu recăderi în absența unui focar primar la pacienții imunocompromiși.
  - Evoluția poate fi fulminantă, cu însămânțarea multor organe, cu tropism special pentru localizările vasculare.
  - Infecțiile în cursul sarcinii pot determina moartea fătului.
- Au fost observate trei aspecte ale infecției extraintestinale: (1) bacteriemie tranzitorie la o gazdă normală cu enterită (evoluția este benignă și nu necesită tratament specific; (2) bacteriemie susținută sau infecție focală la o gazdă normală și (3) bacteriemie susținută sau infecție focală la o gazdă tarată.
- Complicațiile includ: artrită reactivă (în special la persoanele cu fenotip HLA-B27) și sindromul Guillain-Barré (în care campylobacteriile se asociază cu 20-40% dintre cazuri).

Diagnostic

Diagnosticul este confirmat prin culturi din materiile fecale, sânge sau alte specimene pe medii speciale și/sau prin tehnici selective.

TRATAMENT Infecțiile cu *Campylobacter*

- Un rol central în tratament îl deține reechilibrarea hidroelectrolitică.
- Nu se recomandă agenții antimotalitate, deoarece se asociază cu megacolonul toxic.
- Tratamentul antibiotic (eritromicină, 250 mg p.o. x 4/zi, 5-7 zile) este rezervat pentru pacienții cu febră, diaree cu sânge sau severă, persistența simptomelor > 7 zile și agravarea simptomelor. Azitromicina și fluorochinolonele reprezintă tratamente alternative, deși rezistența la aceste medicamente este în creștere.

SHIGELOZA ȘI INFECȚIILE CU *E. COLI* ENTEROHEMORAGICĂ/ PRODUCĂTOARE DE TOXINĂ SHIGA (STEC/EHEC)

Microbiologie și epidemiologie

Germenii *Shigella* sunt bacilli Gram-negativi, imobili, subțiri înrudiți cu *E. coli*. Există patru serotipuri de *Shigella: S. dysenteriae* tip 1, *S.flexneri, S. boydii* și *S. sonnei* (care este prevalent în țările industrializate). Rezervoarele pentru *Shigella* sunt doar primatele superioare.

- Aceste bacterii se transmit pe cale fecal-orală de la persoană la persoană și, ocazional, prin vectori, cum sunt apa și alimentele.
- Capacitatea a mai puțin de 100 de microorganisme de a produce infecția explică rata înaltă de transmitere secundară casnică.
- Toxina Shiga și cele asemănătoare acesteia, produse de anumite tulpini de *E. coli* (inclusiv O157:H7), sunt factori importanți în severitatea bolii. Toxinele atacă celulele endoteliale și joacă un rol important în complicațiile microangiopatice ale infecțiilor cu *Shigella* și *E. coli* [de exemplu, sindromul hemolitic-uremic (SHU) și purpura trombotică trombocitopenică].
- O analiză a cazurilor apărute în perioada 1966-1997 a arătat o incidență de 165 de milioane de cazuri (dintre care 69% afectând copiii cu vârsta < 5 ani) cu 0,5-1,1 milioane de decese anual; probabil, aceste cifre au scăzut de atunci, dar s-au înmulțit tulpinile cu plurirezistență medicamentoasă.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 1-4 zile, infecția cu *Shigella* evoluează în trei faze: diaree apoasă, dizenterie (scaune mucopurulente și sangvinolente) și faza postinfecțioasă.

- Majoritatea episoadelor se rezolvă într-o săptămână fără tratament; cu tratament, recuperarea se produce în câteva zile, fără sechele.
- Complicațiile sunt mai ales intestinale (de exemplu, megacolon toxic, perforație intestinală, prolaps rectal) sau metabolice (de exemplu, hipoglicemie, hiponatremie). Toxina Shiga produsă de *S. dysenteriae* tip 1 este corelată cu SHU (anemie hemolitică Coombs-negativă, trombocitopenie și insuficiență renală acută) în țările în curs de dezvoltare, dar este rară în țările industrializate, unde *E. coli* O157:H7 este o cauză mai frecventă.

Diagnostic

Diagnosticul de infecție cu *Shigella* se pune direct pe baza coproculturii. Diagnosticul infecției STEC/EHEC se bazează pe sceeningul coproculturilor pentru tulpinile de *E. coli* care nu fermentează sorbitolul, cu serotipare ulterioară pentru O157. Testele de detectare a toxinei Shiga sau a genelor pentru toxine sunt sensibile, specifice și rapide; astfel se detectează tulpinile de O157:H7 non-O157 STEC/EHEC și care fermentează sorbitolul.

TRATAMENT — **Shigeloza și infecțiile cu STEC/EHEC**

- În SUA, din cauza transmisibilității prompte a microorganismului, se recomandă tratament antibiotic. Fluorochinolonele (de exemplu, ciprofloxacină 500 mg x 2/zi) sunt eficiente, ca și ceftriaxona, azitromicina și pivmecilinamul.

- Infecția cu *S. dysenteriae* trebuie tratată 5 zile, iar cea cu *Shigella* non-*dysenteriae* se tratează timp de 3 zile.
- La pacienții imunocompromiși, tratamentul durează 7-10 zile.

- În cazul infecțiilor STEC/EHEC, nu se administrează antibiotic, deoarece acestea cresc riscul de SHU.
- În general, rehidratarea nu este necesară; infecția cu *Shigella* determină rareori deshidratare. Dacă este necesară, rehidratarea se face pe cale orală și pacientul trebuie să primeasca alimente cât mai curând posibil. Utilizarea de agenți antimotilitate poate prelungi febra și poate crește riscul de SHU și megacolon toxic.

YERSINIOZA

Microbiologie și manifestări clinice

Y. enterocolitica și *Y. pseudotuberculosis* sunt bacilli Gram-negativi imobili, care cauzează enterită sau enterocolită cu diaree autolimitantă, ce durează în medie 2 săptămâni, precum și adenita mezenterică (în special *Y. pseudotuberculosis*) și ileită terminală (în special *Y. enterocolitica*), ce poate mima apendicita acută. Septicemia apare la pacienții cu hepatopatie cronică, neoplasm, diabet zaharat și alte boli subiacente. Infecția a fost corelată cu artrita reactivă la pacienții HLA-pozitivi.

Diagnostic

Coproculturile pentru Yersinia trebuie cerute în mod expres și necesită medii speciale.

TRATAMENT **Yersinioza**

Nu se recomandă tratament antibiotic pentru diareea cauzată de *Yersinia*, măsurile de susținere fiind suficiente.

AMEBIAZA

Microbiologie și epidemiologie

Cauzată de *Entamoeba histolytica*, amebiaza are o incidență înaltă în țările în curs de dezvoltare și la persoanele care călătoresc, imigranți recenți, homosexuali și pacienții din azile în țările în curs de dezvoltare. Infecția apare în urma ingestiei de chisturi din apa, alimentele sau mâinile contaminate cu fecale. Din chisturi sunt eliberați trofozoiți mobili în intestinul subțire, care produc apoi infecție la nivelul colonului. Trofozoiții pot fi găsiți în fecale (în dizenteria activă) sau se pot închista. Chisturile excretate pot supraviețui câteva săptămâni într-un mediu umed.

Manifestări clinice

Mulți pacienți purtători de specii de *Entamoeba* sunt asimptomatici, dar unii pot prezenta o colită inflamatorie la 2-6 săptămâni după ingestia chisturilor.

- Poate apărea dizenteria, cu eliminarea zilnică a 10-12 scaune mici, formate în principal din mucus și sânge. Doar 40% dintre pacienți prezintă febră.

- Colita amoebiană fulminantă – caracterizată prin diaree profuză, dureri abdominale intense, cu semne de peritonită, și febră – este mai frecventă la copiii mici, gravide și pacienți care iau glucocorticoizi.
- Abcesul hepatic este cel mai frecvent tip de infecție extraintestinală și poate apărea la câteva luni sau ani după expunerea la *E. histolytica*. Paciețiii prezintă durere în hipocondrul drept, febră, revărsat pleural drept și sensibilitate hepatică; de obicei, nu au colită activă. Abcesul se poate rupe prin diafragm și poate metastaza oriunde în organism (de exemplu, plămâni, creier).

Diagnostic

Abordarea diagnostică standard constă în examinarea microscopică a trei probe de materii fecale, adesea combinată cu teste serologice.

- Demonstrarea radiologică a cel puțin trei leziuni ocupatoare de spațiu, combinată cu teste serologice pozitive confirmă diagnosticul de abces hepatic amoebian. În acest caz, serologia are o sensibilitate de 94% și o specificitate de > 95%.

TRATAMENT **Amoebiaza**

- În colita amoebiană și abcesul hepatic amoebian, se recomandă tinidazol (2 g/zi p.o., 3 zile) sau metronidazol (750 mg p.o. sau i.v. x 3/zi, 5-10 zile).
  - > 90% dintre pacienți răspund clinic în 3 zile de la inițierea tratamentului.
  - Drenajul abceselor hepatice este rareori necesar. Indicațiile pentru aspirație includ: necesitatea excluderii abcesului piogen, lipsa de răspuns după 4 zile de tratament, pericol imediat de rupere a abcesului sau necesitatea prevenirii ruperii abcesului de lob stâng în pericard.
- De asemenea, pacienții cu colită sau abces hepatic trebuie să primească un agent luminal pentru a se asigura eradicarea infecției. Paromomicinul (10 mg/kgcorp x 3/zi, 5-10 zile) este agentul de elecție, iar iodoquinolul (650 mg p.o. x 3/ziu, 20 de zile) este o alternativă.

INFECȚIILE CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (ICD)

Microbiologie și epidemiologie

C. difficile este un bacil Gram-pozitiv, obligatoriu anaerob, care formează spori și care produce o boală diareică frecvent nosocomială. Boala apare aproape exclusiv în asociere cu tratament antimicrobian; teoretic, toate antibioticele au un risc de ICD.

- După ce colonizează intestinul, sporii de *C. difficile* vegetează, se multiplică și secretă toxina A (o enterotoxină) și toxina B (o citotoxină, determinând diaree și colită pseudomembranoasă. Rata colonizării fecale este adesea ≥ 20% în cazul pacienților adulți spitalizați > 7 zile; prin comparație, rata este 1-3% la rezidenții dintr-o comunitate.
- Sporii pot persista în mediul spitalicesc câteva luni și pe mâinile personalului medical care nu respectă regulile de igienă.

- Rata și severitatea ICD în SUA, Canada și Europa au crescut foarte mult în ultimii zece ani. O tulpină epidemică este considerată a fi responsabilă de această creștere a incidenței; aceasta se caracterizează prin: abilitatea de a produce de 16-23 de ori mai multe toxine A și B în comparație cu tulpinile *in vitro*; prezența unei a treia toxine (toxina binară) și nivelul ridicat de rezistență la fluoroquinolone.

MANIFESTĂRI CLINICE

Diareea este cea mai frecventă manifestare cauzată de *C. difficile*. Scaunele nu conțin aproape niciodată cantități importante de sânge și variază în consistență de la scaune moi și neformate la apoase sau mucoase, cu un miros caracteristic. Pacienții pot avea până la 20 de crampe intestinale pe zi. Modificările clinice și paraclinice includ febră, durere abdominală și leucocitoză.

- Poate să apară constipația din cauza ileusului paralitic. O leucocitoză neexplicată, cu ≥ 15 000 celule/μL impune în acest caz evaluarea promptă pentru ICD. Astfel de pacienți sunt la risc înalt de dezvoltare a complicațiilor în urma infecției cu *C. difficile*, în special megacolon toxic și sepsis.
- Diareea cu *C. difficile* reapare după tratament în aproximativ 15-30 % dintre cazuri.

Diagnostic

Diagnosticul de ICD la un pacient cu diaree (≥ 3 scaune neformate în 24 de ore, timp de ≥ 2 zile) se bazează pe: detectarea microorganismului, toxinele A sau B detectate în scaun sau pseudomembrane vizualizate la nivelul colonului.

- Majoritatea testelor de laborator pentru detectarea toxinelor sunt lipsite de sensibilitate. În ciuda acestui fapt, testarea mai multor probe din scaun nu este recomandată.
- Testarea pacienților asimptomatici nu este recomandată (inclusiv un test de vindecare la terminarea tratamentului).

TRATAMENT Infecția cu *clostridium difficile*

- *ICD primară*: când este posibil, se recomandă întreruperea administrării de agenți antimicrobieni care determină vindecarea în 15-23% dintre cazuri. Se recomandă inițierea rapidă a terapiei specifice.
  - Pentru infecția ușoară până la moderată, se recomandă metronidazol (500 mg la 8 ore, 10 zile), cu extinderea terapiei dacă răspunsul este lent.
  - Pentru infecția severă (de exemplu, ≥ 15 000 leucocite/μL, nivelul creatininei serice crescut de peste 1,5 ori față de normal) medicamentul de elecție este vancomicina (125 mg x 4/zi p.o., 10-14 zile).
- *ICD* recurentă: la prima recurență, tratamentul este același ca pentru episodul inițial.
  - Pentru a doua recurență, se administrează vancomicină, a cărei doză se scade treptat (125 mg x 4/zi, 10-14 zile, apoi x 2/zi, 7 zile, apoi o dată/zi, 7 zile, apoi la 2-3 zile, 2-8 săptămâni
  - Nu există un tratament standard pentru recurențele multiple. Strategiile de tratament includ: administrarea de vancomicină în doze care se scad treptat, administrarea de vancomicină (500 mg x 4/zi, 10 zile) cu fungi *Saccharomyces boulardii* (500 mg x 2/zi, 28 de zile),

tratament secvențial cu vancomicină (125 mg x 4/zi, 10-14 zile), urmată de rifaximină (400 mg x 2/zi, 14 zile) sau tratament cu imunoglobulinele (400 mg/kg corp).

- *ICD* fulminantă: tratamentul este complicat de dificultatea de a furniza, la nivelul intestinului, antibiotice orale în prezența ileusului. Vancomicina (administrată pe sondă nazogastrică sau prin clismă de retenție) plus metronidazol intravenos au fost utilizate cu succes variabil, ca și tigeclina i.v. Colectomia poate fi metoda salvatoare atunci când nu există răspuns la tratamentul medical.

Pentru mai multe informații, vezi LaRocque R. C., Ryan E. T., Calderwood S. B.: Acute Infectious Diarrheal Diseases and Bacterial Food Poisoning, cap. 128, p. 1084; Gerding D. N., Johnson S.: *Clostridium difficile* Infection, Including Pseudomembranous Colitis, cap. 129, p. 1091; Russo T. A., Johnson J. R.: Diseases Caused by Gram-Negative Enteric Bacilli, cap. 149, p. 1246; Pegues D. A., Miller S. I.: Salmonellosis, cap. 153, p. 1274; Sansonetti P., Bergounioux J.: Shigellosis, cap. 154, p. 1281; Blaser M. J.: Infections Due to *Campylobacter* and Related Organisms, cap. 155, p. 1286; Waldor M. K., Ryan E. T.: Cholera and Other Vibrioses, cap. 156, p. 1289; Prentice M. B.: Plague and Other *Yersinia* Infections, cap. 159, p. 1305; Parashar U. D., Glass R. I.: Viral Gastroenteritis, cap. 190, p. 1588; Stanley S. L. Jr: Amebiasis and Infection With Free-Living Amebas, cap. 209, p. 1683; și Weller P. F.: Protozoal Intestinal Infections and Trichomoniasis, cap. 215, p. 1729, în HPIM-18.

CAPITOLUL **92**

Bolile cu transmitere sexuală și ale tractului reproducător

PRINCIPII GENERALE

- Majoritatea adulților dobândesc cel puțin o boală cu transmitere sexuală (BTS).
- Rata de răspândire a oricărei BTS în populație depinde de trei factori: frecvența expunerii sexuale a persoanelor susceptibile la populația infectată; eficiența transmiterii per expunere și durata infectivității persoanelor infectate.
- Îngrijirea și tratamentul BTS încep cu evaluarea riscului și continuă cu evaluarea clinică, testare sau screening diagnostic, tratament bazat pe sindromul care să acopere cauzele cele mai probabile, profilaxie și control. Cei „4 C" ai controlului sunt: urmărirea contacților, asigurarea complianței la tratament și consilierea asupra reducerii riscului, incluzând promovarea folosirii prezervativelor.

URETRITA LA BĂRBAȚI

Microbiologie și epidemiologie

Majoritatea cazurilor sunt cauzate fie de *Neisseria gonorrhoeae*, fie de *Chlamydia trachomatis*. Mai pot fi implicate și alte microorganisme: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealticum*, *Trichomonas vaginalis* sau virusul herpes simplex (HSV). *Chlamydia* determină aproximativ 30-40% dintre cazurile de uretrite negonococice (UNG). *M. genitalium* este cauza probabilă în UNG *Chlamydia*-negative.

Manifestări clinice

Uretrita la bărbați determină secreție uretrală, disurie sau ambele, fără micțiuni imperioase.

Diagnostic

Pacienții prezintă secreție uretrală mucopurulentă, care se obține de obicei prin manevre de „stoarcere" a uretrei; alternative, diagnosticul poate fi confirmat prin examinarea frotiului colorat Gram din exsudatul uretral care conține 5 sau mai multe neutrofile pe camp 1 000x.

- Alternativ, poate fi examinat sedimentul centrifugat al primilor 20-30 mL de urină evacuată.
- *Neisseria gonorrhoeae* poate fi prezumtiv identificată prin demonstrarea existenței diplococilor Gram-negativi intracelulari în frotiul colorat Gram.
- Probe din prima urină eliminată de dimineață este utilizată pentru testele „multiplex" de amplificare a acidului nucleic (NAAT) pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*.

TRATAMENT Uretrita la bărbați

- Tratamentul este instituit rapid, în timp ce se așteaptă rezultatele testelor.
  - În afară de cazul când aceste boli au fost excluse, tratați gonoreea cu o singură doză de ceftriaxonă (250 mg i.m.), cefpodoxim (400 mg p.o.) sau cefixim (400 mg p.o.) și *Chlamydia* cu azitromicină (1 g p.o. o singură doză) sau doxiciclină (100 mg x 2/zi, 7 zile); azitromicina este mai activă pe *M. genitalium*.
  - Partenerii sexuali ai cazului index trebuie să primească același tratament.
- Pentru simptome recurente: în cazul reexpunerii, se tratează din nou pacientul și partenerul. Dacă nu a existat reexpunere, se ia în considerare infecția cu *T. vaginalis* (se efectuează culturi, NAAT sau examinarea primei urini de dimineață) sau *M. genitalium* sau *Ureaplasma* rezistente la doxiciclină. Tratamentul constă în administrarea de metronidazol, azitromicină (1 g p.o. o dată) sau ambele.

EPIDIDIMITA

Microbiologie

În cazul bărbaților activi sexual, cu vârsta < 35 de ani, epididimita este cauzată de *C. trachomatis* și, mult mai rar, de *N. gonorrhoeae*.

- În cazul bărbaților în vârstă sau la cei supuși intervențiilor instrumentale pe tractul urinar, sunt mai frecvenți agenții patogeni urinari.
- La bărbații care au fost parteneri activi în timpul contactului sexual anal, enterobacteriaceele sunt cauza epididimitei.

Manifestări clinice

Epididimita acută, care este aproape întotdeauna unilaterală, produce durere, tumefacție și sensibilitate a epididimului, cu sau fără simptome și semne de uretrită. Epididimita trebuie diferențiată de torsiunea de testicul, tumoră sau traumatism. Dacă simptomele persistă după tratament, trebuie luată în considerare o tumoră testiculară sau boală granulomatoasă cronică (de exemplu, tuberculoza).

TRATAMENT Epididimita

- Pentru epididimita cauzată de *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae*, tratamentul se face cu ceftriaxonă (250 mg i.m. o dată) urmată de doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, 10 zile)
- Fluorochinolonele nu se mai recomandă din cauza rezistenței crescute a *N. gonorrhoeae*.

URETRITA (SINDROMUL URETRAL) LA FEMEI

Microbiologie și manifestări clinice

C. trachomatis, *N. gonorrhoeae* și, ocazional, HSV cauzează uretrita simptomatică – cunoscută ca sindrom uretral la femei – caracterizat prin disurie „internă" (de obicei, fără micțiuni imperioase sau frecvente), piurie și cu *Escherichia coli* sau alți uropatogeni prezenți în număr mai mic de 10^2/mL de urină.

Diagnostic

Pentru diagnostic, se se efectuează teste specifice pentru detectarea *C. trachomatis* și a *N. gonorrhoeae* (de exemplu, NAAT în primii 10 mL de urină eliminați dimineața.

TRATAMENT Uretrita (sindromul uretral) la femei

Vezi „Uretrita la bărbați", mai sus.

INFECȚIILE VULVOVAGINALE

Microbiologie

O varietate de microorganisme se asociază cu infecțiile vulvovaginale, incluzând: *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae* (în special când produc cervicită), *T. vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* și HSV.

Manifestări clinice

Infecțiile vulvovaginale cuprind a largă serie de afecțiuni, fiecare având simptome specifice diferite.

- Declararea nesolicitată a unei secreții vaginale anormale sugerează tricomoniaza sau vaginoza bacteriană (VB).
  - Tricomoniaza se caracterizează prin iritație vulvară și scurgere vaginală profuză, galbenă sau albă, omogenă, cu un pH tipic ≥ 5.
  - VB se caracterizează prin miros vaginal neplăcut și o secreție albă, în cantitate ușor sau moderat crescută, omogenă și care acoperă uniform mucoasa vaginală; are un pH tipic > 4,5.
  - Tricomoniaza vaginală ș VB apărute în perioada timpurie a sarcinii sunt factori de risc pentru naștere prematură.

- Afecțiunile vulvare (herpesul genital sau candidoza vulvovaginală) pot cauza prurit vulvar, senzație de arsură, iritație sau leziuni, ca și disurie „externă“ (contactul urinei cu vulva inflamată sau leziunile epiteliului vulvar) sau dispareunie vulvară.

Diagnostic

Evaluarea simptomelor vulvovaginale includ o examinare pelviană (inclusiv cu un specul) și teste simple de diagnostic rapid.

- Se examinează secreția vaginală anormală pentru pH; eliminarea unui miros de pește după combinarea cu KOH 10% (VB); evidențierea la examenul microscopic a tricomonelor mobile și/sau a celulelor-cheie pentru VB (celele epiteliale vaginale acoperite cu microorganisme cocobacilare) în preparatul obținut prin amestecarea secrețiilor vaginale cu o soluție salină; sau a hifelor sau a pseudohifelor în preparatul cu KOH 10% (candidoza vaginală).
- Testul ADN (testul Affirm) poate detecta *T. vaginalis, C. albicans* și creșterea concentrației vaginale de *G. vaginalis*.

TRATAMENT **Infecțiile vulvovaginale**

- *Candidoza vulvovaginală*: se recomandă Miconazol(un singur supozitor vaginal de 1 200 mg), clotrimazol (2 tablete de 100 mg zilnic, 3 zile) sau fluconazol (150 mg p.o. doză unică).
- *Tricomoniaza*: sunt eficiente metronidazolul (2 g p.o. în doză unică) sau tinidazolul. Tratamentul partenerilor sexuali cu aceeași schemă reprezintă standardul îngrijirii.
- *VB*: metronidazolul (500 mg p.o. x 2/zi, 7 zile sau clindamicină cremă 2% (un applicator vaginal in fiecare seară, 7 zile) sunt eficiente, dar pot apărea recurențe în cazul ambelor medicamente.

CERVICITA MUCOPURULENTĂ

Microbiologie

N. gonorrhoeae, C. trachomatis și *M. genitalium* sunt principalii agenți patogeni implicați în etiologia acestei afecțiuni. De notat că NAAT pentru aceste microorganisme, pentru HSV și *T. vaginalis* au fost negative în aproape jumătate dintre cazuri.

Manifestări clinice

Cervicita mucopurulentă este considerată „partenerul tăcut“ al uretritei la bărbați și apare prin inflamarea epiteliului columnar și a stratului subepitelial al endocolului uterin.

Diagnostic

O secreție mucopurulentă de culoare galbenă prelevată din ostiumul cervical, care conține ≥ 20 de polimorfonucleare pe câmp microscopic 1 000x la colorația Gram a mucusului cervical, indică endocervicita. Prezența diplococilor Gram-negativi intracelulari la colorația Gram a mucusului cervical este specific pentru gonoree; astfel, NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* este aproape întotdeauna indicat.

TRATAMENT Cervicita mucopurulentă

Vezi „Uretrita la bărbați", mai sus.

BOALA INFLAMATORIE PELVIANĂ

Microbiologie

Microorganismele cel mai frecvent implicate în apariția bolii inflamatorii pelviene (BIP) – care rezultă din ascensionarea infecției de la colul uterin sau vagin la endometru și/sau trompele uterine – includ: germenii care produc endocervicita (de exemplu, *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis);* alte microorganisme (de exemplu, *M. genitalium*, specii de *Prevotella*, peptostreptococi, *E. coli*, *Haemophilus influenza* și streptococci de grup B) determină 25-33% dintre cazuri.

Epidemiologie

În anul 2008, au fost înregistrate în SUA 104 000 vizite la cabinetul medical pentru BIP; anual sunt aproximativ 70 000-100 000 de internări în spital cu acest diagnostic.

- Factorii de risc pentru BIP sunt: cervicita, VB, antecedente de salpingită sau spălături vaginale recente, menstruație recentă și inserție recentă a unui dispozitiv contraceptiv intrauterin.
- Anticoncepționalele orale scad riscul de BIP.

Manifestări clinice

Acestea depind de gradul de extindere a infecției.

- *Endometrită*: pacientele prezintă dureri abdominale pe linia median și sângerare vaginală anormală. Sensibilitatea în cadranul abdominal inferior, anexială sau cervicală la mișcare sau de rebound este mai puțin severă în cazul endometritei comparativ cu salpingita.
- *Salpingită*: simptomele evoluează de la cervicită mucopurulentă la endometrită și apoi durere în abdomenul inferior bilateral și pelviană cauzată de salpingită. Dacă apare peritonita, pacienta prezintă greață, vărsături și agravarea sensibilității abdominal.
- *Perihepatită* (sindromul Fitz-Hugh-Curtis): 3-10% dintre paciente prezintă durere abdominală superioară de tip pleuritic și sensibilitate în hipocondrul drept din cauza inflamației perihepatice. Majoritatea cazurilor sunt determinate de salpingita chlamidiană.
- *Periapendicită*: aproximativ 5% dintre paciente pot prezenta serozită apendiculară fără implicarea mucoasei intestinale ca rezultat al salpingitei gonococice sau chlamidiene.

Diagnostic

Examinarea cu speculul arată cervicita mucopurulentă la majoritatea pacientelor cu BIP gonococică sau chlamidiană; de asemenea, apar sensibilitate la mișcarea colului, durere la nivelul fundului uterin și/sau al anexelor. Frotiurile de mucus endocervical trebuie examinate prin NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*.

TRATAMENT **Boala inflamatorie pelviană**

- Tratamentul empiric pentru BIP trebuie iniţiat la femeile tinere active sexual sau la alte femei cu risc pentru BIP şi care prezintă dureri pelviene sau în abdomenul inferior fără altă explicaţie, ca şi sensibilitate la deplasarea colului, uterină sau anexială.
- Stabilizarea trebuie luată în considerare când: (1) diagnosticul este nesigur şi caracterul de urgenţă chirurgicală nu poate fi exclus; (2) pacienta este gravidă; (3) se suspicionează un abces pelvian; (4) gravitatea bolii exclude tratamentul în ambulator; (5) pacienta are infecţie cu HIV; (6) pacienta nu poate urma sau tolera tratamentul în ambulator; sau (7) pacienta nu a răspuns la tratamentul în ambulator.
- *Schema de tratament în ambulator*: se recomandă: ceftriaxonă (250 mg i.m., în doză unică) *plus* doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, 14 zile), *plus* metronidazol (500 mg p.o. x 2/zi,14 zile). Pacientele tratate în ambulator trebuie evaluate clinic într-un interval de 72 de ore.
- *Scheme pentru administrare parenterală*: tratamentul parenteral cu schemele următoare trebuie administrate pentru ≥ 48 de ore după ameliorarea clinică a simptomelor. O schemă de tratament de 14 zile trebuie completată cu doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi); dacă se administrează schema cu clindamicină, tratamentul oral trebuie făcut tot cu clindamicină (450 mg p.o. zilnic).
  - Cefotetan (2 g i.v. la 12 ore) sau cefoxitin (2 g i.v. la 6 ore) plus doxiciclină (100 mg i.v./p.o. la 12 ore).
  - Clindamicină (900 mg i.v. la 8 ore) plus gentamicină (doză de încărcare 2 mg/kgcorp i.v./i.m. urmată de 1,5 mg/kgcorp la 8 ore).
- Partenerii de sex masculin trebuie evaluaţi şi trataţi empiric pentru gonoree şi infecţie chlamidiană.

Prognostic

Sechelele tardive includ: infertilitatea (11% după un singur episod de BIP, 23% după două episoade şi 54% după trei sau mai multe); sarcina ectopică (riscul poate creşte de şapte ori după BIP); durere cronică pelviană şi salpingită recurentă.

LEZIUNILE ULCERATIVE ALE ORGANELOR GENITALE

Etiologiile cele mai frecvente în SUA sunt: herpesul genital, sifilisul şi şancrul moale. Vezi Tabelul 92-1 şi secţiunile despre patogeni individuali pentru manifestări clinice specifice. La pacienţii cu ulceraţii genitale persistente care nu se rezolvă cu terapia antimicrobiană bazată pe sindrom, se recomandă o evaluare pentru infecţia cu HIV, dacă nu au făcut acest test anterior. Tratamentul imediat (înainte ca toate rezultatele testelor să fie obţinute) este necesar uneori pentru a îmbunătăţi răspunsul, a reduce transmiterea şi atunci când se crede că pacientul ar putea să nu revină la control.

RECTITA, RECTOCOLITA, ENTEROCOLITA ŞI ENTERITA

Microbiologie şi epidemiologie

Dobândirea infecţiei cu HSV, *N. gonorrhoeae* şi *C. trachomatis* [inclusiv tulpini care produc limfogranulomatoza veneriană (LGV)] în timpul unui raport sexual

TABELUL 92-1 CARACTERISTICI CLINICE ALE ULCERAȚIILOR GENITALE

Caracteristică	Sifilis	Herpes	Șancru moale	Limfogranulomatoză veneriană	Donovanoză
Perioadă de incubație	9-90 de zile	2-7 zile	1-14 zile	3 zile-6 săptămâni	1-4 săptămâni (până la 6 săptămâni)
Leziune primară precoce	Papulă	Veziculă	Pustulă	Papulă, veziculă, pustulă	Papulă
Număr de leziuni	De obicei, o leziune	Multiple	De obicei, multiple, se pot uni	De obicei, o leziune, adesea nedectate, în pofida limfadenopatiei	Variabile
Diametru	5-15 mm	1-2 mm	Variabil	2-10 mm	Variabil
Margini	Bine demarcate, ridicate, rotunde sau ovale	Eritematoase	Nedeterminate, zdrențuite, neregulate	Ridicate, rotunde sau ovale	Ridicate, neregulate
Profunzime	Superficial sau profund	Superficial	Excavat	Superficial sau profund	Ridicată
Bază	Netedă, nepurulentă, relative nevasculară	Seroasă, eritematoasă, nevasculară	Purulentă, sângerea-ză ușor	Variabilă, nevasculară	Roșie și catifelată, sângerează ușor
Indurație	Fermă	Absentă	Moale	Uneori fermă	Fermă
Durere	Neobișnuită	Frecvent sensibilă	De obicei, foarte sensibilă	Variabilă	Neobișnuită
Limfadenopatie	Fermă, nedureroasă, bilaterală	Fermă, dureroasă, frecvent bilaterală la episodul inițial	Dureroasă, poate supura, închistată, de obicei unilaterală	Dureroasă, poate supura, închistată, de obicei unilaterală	Absent; pseudobu-boane

Sursă: după R. M. Ballard, în K. K. Holmes și colab. (ed.): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

anorectal receptiv determină cele mai multe cazuri de rectită infecțioasă la femei și la bărbații homosexuali. Rectita dobândită prin contact sexual este mai probabil cauzată de specii de *Campylobacter* și de *Shigella*. La bărbații homosexuali neinfectați cu HIV, enterita este frecvent cauzată de *Giardia lamblia*.

Manifestări clinice

Durerea anorectală și scurgeri rectale mucopurulente și sangvinolente sugerează rectita sau rectocolita. Rectita produce tenesme și constipație, iar rectocolita și enterita determină mai degrabă diaree.

- Rectita HSV și rectocolita LGV pot determina dureri severe, febră și manifestări sistemice.
- Radiculopatia de nerv sacral, cu retenție urinară sau disfuncție de sfincter anal, se asociază cu infecția primară cu HSV.

Diagnostic

Pentru diagnostic, este necesară anuscopia cu scopul de a examina mucoasa rectală și scurgerile rectale, ca și de a obține probe pentru testare.

TRATAMENT **Rectita, rectocolita, enterocolita și enterita**

- Până la obținerea rezultatelor testelor, se face tratament preventiv pentru gonoree și infecție chlamidiană cu ceftriaxonă (125 mg i.m. în doză unică) urmată de doxiciclină (100 mg x 2/zi, 7 zile); tratamentul pentru sifilis sau herpes trebuie administrat așa cum este recomandat.

AGENȚI PATOGENI INDIVIDUALI

GONOREEA

Microbiologie

Neisseria gonorrhoeae, agentul etiologic al gonoreei, este un microorganism Gram-negativ, imobil, nesporulat, care crește solitar sau în perechi (diplococi).

Epidemiologie

Cele aproximativ 299 000 de cazuri raportate în SUA în anul 2010 reprezină probabil jumătate dintre numărul total de cazuri – acestă discrepanță rezultând din raportarea redusă, autoadministrarea tratamentului și administrarea unui tratament nespecific fără un diagnostic susținut de analizele de laborator.

- 40% dintre cazurile de gonoree în Statele Unite se întâlnesc în rândul femeilor cu vârste cuprinse între 15 și 19 ani și al bărbaților cu vârste cuprinse între 20 și 24 de ani.
- Gonoreea se transmite mai degrabă de la bărbați la femei decât de la femei la bărbați. Rata de transmitere a bolii de la un bărbat infectat la o femeie în timpul unui singur contact sexual neprotejat este de aproximativ 40-60%. Aproape două treimi dintre toți bărbații infectați sunt asimptomatici.
- Rezistența gonococilor la agenții antimicrobieni este larg răspândită. Penicilina, ampicilina și tetraciclina deja nu mai sunt antibiotice pe care să se bazeze tratamentul gonoreei, iar fluorochinolonele nu mai sunt recomandate de rutină pentru tratamentul acestei boli.

Manifestări clinice

Cu excepția bolii diseminate, localizarea infecției reprezintă în mod tipic zona implicată în contactul sexual.

- *Uretrita și cervicita* au o perioadă de incubație de 2-7 zile și, respectiv, 10 zile. Vezi mai sus pentru detalii.
- *Gonoreea anorectală* determină rectita acută la femei (din cauza extinderii exsudatului cervical până la nivelul rectului) și la homosexuali.
- *Gonoreea faringiană* este de regulă ușoară sau asimptomatică, calea de infectare fiind reprezentată de expunerea sexuală orală-genitală (în mod tipic, felația). Infecția la nivelul faringelui coexistă aproape întotdeauna cu infecția genitală, este autolimitantă și rareori se transmite la contacții sexuali.
- *Gonoreea oculară* la un adult de regulă apare ca urmare a autoinoculării de la nivel genital și se poate manifesta prin edemațierea marcată a pleoapei, hiperemie severă și chemozis, precum și printr-o secreție purulentă profuză.
- *Gonoreea la femeile însărcinate* poate avea consecințe grave atât pentru mamă, cât și pentru copil.
  - Salpingita și boala inflamatorie pelviană se asociază cu un risc crescut de pierdere a sarcinii.
  - Ruptura prematură a membranelor amniotice, nașterea prematură, corioamniotita, omfalita (infecția bontului ombilical) și sepsisul nou-născutului sunt complicații obișnuite ale infecției gonococice materne în al treilea trimestru de sarcină.
  - Cea mai comună formă de gonoree la nou-născuți este oftalmia nou-născutului, care se previne cu un agent profilactic (de exemplu, unguente oftalmologice conținând eritromicină sau tetraciclină), dar tratamentul necesită antibioterapie sistemică.
- *Artrita gonococică* apare secundar bacteriemiei gonococice. Diseminarea microorganismului are două stadii: bacteriemic (relativ neobișnuit) și stadiul de artrită supurativă, care implică una sau două articulații (de obicei, genunchiul, articulația pumnului, glezna sau cotul), cu tenosinovită și leziuni cutanate. Menstruația și deficitul de complement, în special componentele implicate în asamblarea complexului de atac al membranei (de la C5 până la C9) reprezintă un factor de risc pentru diseminarea infecției gonococice.

Diagnostic

Diagnosticul infecției gonococice se poate obține prin NAAT, culturi și examenul microscopic (pentru diplococii intracelulari) al exsudatelor uretrale. Sensibilitatea unei singure culturi endocervicale este de aproximativ 80-90%.

TRATAMENT Gonoreea

Vezi Tabelul 92-2.

INFECȚIA CU *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Microbiologie

C. trachomatis este o bacterie obligat intracelulară care este divizată în doi taxoni biologici: trahomul și LGV. Biovarul trachoma cauzează trahomul ocular și infecțiile oculare, iar biovarul LGV determină limfogranulomatoza veneriană.

Epidemiologie

OMS estimează că pe glob apar în fiecare an > 89 de milioane de cazuri noi de infecții chlamidiene. Cele 2-3 milioane de cazuri de infecții cu *Chlamydia* care apar anual în SUA fac din această infecție cea mai frecvent raportată boală infecțioasă.

TABELUL 92-2 TRATAMENTUL PENTRU INFECȚIILE GONOCOCICE: RECOMANDĂRILE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010

Diagnostic	Tratament de elecție[a]
Infecție gonococică necomplicată a colului uterin, a uretrei, a faringelui[b] sau rectală	
Tratament de elecție	Ceftriaxonă (250 mg i.m., doză unică)
	sau
	Cefixim (400 mg p.o., doză unică)
	plus
	tratament pentru *Chlamydia* dacă nu a fost exclusă infecția chlamidiană:
	Azitromicină (1 g p.o., doză unică)
	sau
	Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, pentru 7 zile)
Scheme alternative	Ceftizoxim (500 mg i.m., doză unică)
	sau
	Cefotaxim (500 mg i.m., doză unică)
	sau
	Spectinomicină (2 g i.m., doză unică)[c,d]
	sau
	Cefotetan (2 g i.m., doză unică) plus probenecid (1 g p.o., doză unică)[c]
	sau
	Cefoxitin (2 g i.m., doză unică) plus probenecid (1 g p.o., doză unică)[c]
Epididimită	Vezi textul și Cap. 130, în HPIM-18
Boală inflamatorie pelviană	Vezi textul și Cap. 130, în HPIM-18
Conjunctivita gonococică la adult	Ceftriaxonă (1 g i.m., doză unică)[e]
Oftalmia neonatală[f]	Ceftriaxonă (25-50 mgkgcorp i.v., doză unică; nu se depășesc 125 mg)
Infecție gonococică diseminată[g]	
Tratament inițial[h]	
Pacient tolerant la antibiotice β-lactamice	Ceftriaxonă (1 g i.m., la 24 de ore; în funcție de recomandare)
	sau
	Cefotaxim (1 g i.v., la 8 ore)
	sau
	Ceftizoxim (1 g i.v., la 8 ore)

TABELUL 92-2 TRATAMENTUL PENTRU INFECȚIILE GONOCOCICE: RECOMANDĂRILE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010 (CONTINUARE)

Diagnostic	Tratament de elecție[a]
Pacient alergic la antibiotice β-lactamice	Spectinomicină (2 g i.m., la 12 ore)[d]
Tratament de întreținere	Cefixim (400 mg x 2/zi, p.o.)
Meningită sau endocardită	Ceftriaxonă (1-2 g i.v., la 12 de ore)[i]

[a] Eșecul real al tratamentului în cazul schemelor recomandate este rar întâlnit; în acest caz, pacientul trebuie evaluat prompt pentru reinfecție sau se ia în considerare un alt diagnostic.
[b] Ceftriaxona este singurul antibiotic recomandat pentru tratamentul infecției faringiene.
[c] Spectinomicina, cefotetanul și cefotixinul, care sunt medicamente alternative, nu sunt disponibile în prezent în SUA.
[d] Spectinomicina poate fi ineficientă în tratamentul faringitei gonoreice.
[e] Plus lavajul cu ser fiziologic al ochiului infectat (o dată).
[f] Schemele profilactice sunt discutate în text.
[g] Se recomandă internarea în spital dacă diagnosticul nu este sigur, dacă pacientul are o artrită francă, cu lichid sau nu este compliant la tratament.
[h] Toate schemele inițiale trebuie continuate 24-48 de ore după apariția ameliorării clinice, după care se poate schimba medicamentul cu unul de întreținere până la completarea unei săptămâni de tratament antibiotic. Trebuie administrat tratamentul infecției cu *Chlamydia* (ca mai sus) dacă această afecțiune nu a fost exclusă. Fluorochinolonele reprezintă o opțiune dacă poate fi demonstrată prin cultură sensibilitatea antimicrobiană.
[i] Se recomandă internarea în spital pentru a exclude suspiciunea de meningită sau endocardită. Tratamentul trebuie administrat in spital. Durata tratamentului este de 10-14 zile pentru meningită și de cel puțin patru săptamâni pentru endocardită.

Manifestări clinice

Între cei cu infecție chlamidiană genitală, 80-90% dintre femei și > 50% dintre bărbați sunt asimptomatici; alți pacienți prezintă doar infecții ușoare.

- Uretrita, epididimita, cervicita, salpingita, BIP și rectita au fost discutate mai sus.
- Artrita reactivă (conjunctivită, uretrită sau cervicită, artrită și leziuni musculocutanate) apare în 1-2% dintre cazurile de UNG, dintre care multe sunt produse de *C. trachomatis*. Peste 80% dintre pacienți au fenotip HLA-B27.
- LGV este o BTS invazivă, sistemică care – la persoanele heterosexuale – se manifestă cel mai frecvent prin limfadenopatie inghinală dureroasă ce debutează la 2-6 săptămâni după presupusa expunere. Periadenita progresivă duce la apariția de ganglioni limfatici fluctuenți, supurativi carecu dezvoltarea de fistule de drenaj multiple. Rezoluția spontană se produce după câteva luni. Vezi Tabelul 92-1 pentru alte detalii clinice.

Diagnostic

Testul diagnosticului de elecție este NAAT din probele vaginale sau cervicale. Testele serologice pot fi utile în diagnosticul LGV și al pneumoniei neonatal cauzată de *C. trachomatis*, dar nu și în diagnosticul infecțiilor urogenitale necomplicate.

TRATAMENT Infecția cu *Chlamydia Trachomatis*

- Vezi „Sindroame specifice", mai sus.
- LGV trebuie tratată cu doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) sau eritromicină bază (500 mg p.o., zilnic), cel puțin 3 săptămâni.

INFECȚIILE CU MICOPLASME

Microbiologie și epidemiologie

Micoplasmele sunt cele mai mici microorganisme cunoscute care trăiesc liber și care nu au perete celular. *M. hominis, M. genitalium, Ureaplasma parvum* și *U. urealyticum* cauzează boli ale tractului urogenital. Aceste microorganisme sunt prezente în mod obişnuit în vaginul femeilor asimptomatice.

Manifestări clinice

Ureaplasma este o cauză comună de UNG *Chlamydia*-negative. *M. hominis* și *M. genitalium* se asociază cu BIP; *M. hominis* este implicată în 5-10% dintre cazurile de febră postpartum și postavort.

Diagnostic

PCR este cel mai frecvent folosită pentru detectarea micoplasmelor urogenitale; cultivarea este posibilă, dar se face în special în laboratoare de referință. Testarea serologică nu este utilă.

TRATAMENT Infecțiile cu micoplasme

Recomandările de tratament pentru UNG și BIP enumerate mai sus sunt adecvate pentru infecțiile genitale cu micoplasme.

SIFILISUL

Microbiologie și epidemiologie

Treponema pallidum, subspeciile *pallidum* – cauza sifilisului – este un microorganism subțire, în formă de spirală, având o citoplasmă înconjurată de o membrană citoplasmatică trilaminară. Omul este singura gazdă naturală, iar microorganismul nu poate fi cultivat *in vitro*.

- Aproape toate cazurile sunt contractate prin contact sexual, din cauza unor leziuni infectante (şancru, leziunea mucoasei, erupţia cutanată, condiloame late); modalitățile mai rare de transmitere includ: contactul personal non-sexual, transfuzia de sânge, infecția *in utero* și transplantul de organe.
- În toată lumea, sunt raportate anual aproximativ 12 milioane de cazuri noi de sifilis.
  - În anul 2000, au fost raportate în SUA 31 575 de cazuri.
  - Cazurile raportate de sifilis primar și secundar combinate (care indică cel mai bine activitatea bolii) au crescut de la < 6000, în anul 2000, la 13 500 în 2008, afectând în primul rând bărbații homosexuali, mulți dintre ei fiind infectați cu HIV.
- O treime până la jumătate dintre indivizii care sunt parteneri sexuali ai persoanelor cu sifilis infecțios devin infectați – ceea ce subliniază importanta tratării tuturor partenerilor sexuali recent expuși.

Patogeneză

T. pallidum penetrează mucoasele intacte sau abraziunile microscopic cutanate și, în câteva ore, intră în sânge și în limfatice pentru a produce infecție sistemică și focare metastatice. Leziunea primară (șancrul) apare la locul inoculării, persistă 4-6 săptămâni și apoi se vindecă spontan. Manifestările generale parenchimatoase, sistemice și mucocutanate ale sifilisului secundar apar de obicei în 6-8 săptămâni după vindecarea șancrului, deși titrul de anticorpi este înalt și cedează în 2-6 săptămâni. După o perioadă de latență, o treime dintre pacienții netratați dezvoltă sifilis terțiar (goma sifilitică, boala cardiovasculară, boala neurologică).

Manifestări clinice

Sifilisul evoluează în trei faze, fiecare având manifestări clinice distincte.

- *Sifilisul primar:* un șancru la locul inoculării (penis, rect sau canal anal, cavitate bucală, col uterin, labii) este caracteristic, dar uneori poate evolua nediagnosticat. Vezi Tabelul 92-1 pentru detalii clinice. Adenopatia regional poate persista mult după ce șancrul s-a vindecat.
- *Sifilisul secundar:* manifestările stadiului secundar sunt variabile, dar includ de obicei leziuni mucocutanate și limfadenopatie generalizată, nedureroasă.
  - Leziunile cutanate pot fi discrete, dar adesea sunt macule de culoare roșu palid sau roz, nepruriginoase, distribuite pe trunchi și extremități, inclusiv pe palme și tălpi.
  - În zonele umede, cu pliuri, papulele se măresc, se erodează și determină leziuni mari, extrem de infectante, numite *condiloame late.*
  - Pot apărea și eroziuni mucoase superficiale („plăci mucoase“) și simptome constituționale (de exemplu, durere în gât, febră, stare de rău).
  - Manifestările mai puțin frecvente includ: hepatita, nefropatia, artrita și modificări oculare (de exemplu, nevrită optică, uveită anterioară, irită).
- *Sifilisul latent:* absența manifestărilor clinice cu teste serologice pozitive pentru sifilis indică sifilisul latent. *Sifilisul latent timpuriu* cuprinde primul an de după infecție, în timp ce *sifilisul latent tardiv* începe la un an sau mai mult după infecție.
- *Sifilisul terțiar:* formele clasice de sifilis terțiar sunt: neurosifilisul, sifilisul cardiovascular și goma.
  - *Neurosifilisul* reprezintă evoluția afectării din perioada invaziei timpurii cu boală asimptomatică ce poate progresa la pareză generală și tabes dorsalis. Neurosifilisul simptomatic are trei categorii clinice majore, toate rare în prezent (cu excepția pacienților infectați cu HIV). Sifilisul meningeal se caracterizează prin cefalee, greață, vărsături, redoarea cefei, afectarea nervilor cranieni, convulsii și modificări ale statusului mintal, de obicei în primul an după infecție. *Sifilisul meningovascular* apare la maximum 10 ani după infectare cu un prodrom encefalitic subacut, urmat de un sindrom vascular gradat progresiv. Implicarea *parenchimatoasă* se manifestă ca pareză generală după 20 de ani de la infecție și tabes dorsalis la 25-30 de ani. Manifestările parezei generale includ: modificări de personalitate, afect, reflexe (hiperactive), ochi (pupilele Argyll Robertson, care reacționează la acomodare, dar nu la lumină), senzoriale (iluzii, deliruri, halucinații), intelect (scăderea memoriei recente și a orientării, a judecății, a conștiinței de sine) și vorbire. Tabes dorsalis reprezintă demielinizarea

coloanelor posterioare, a rădăcinilor dorsale și a ganglionilor rădăcinilor dorsale, simptomele incluzând mersul ataxic cu bază largă de susținere și stepaj, parestezii, tulburări ale vezicii urinare, impotență, areflexie și pierderea senzației posturale, a durerii profunde și a sensibilității termice.

- *Sifilisul cardiovasvular* apare la aproximativ 10%pacienții netratați după 10-40 de ani de la infecție. Endarterita obliterantă la nivelul vasa vasorum, care asigură vascularizarea vaselor mari, duce la aortită, insuficiență aortică, anevrism secular sau stenoza ostiumului coronar.
- *Gomele* sunt de obicei leziuni solitare care constau în inflamația granulomatoasă cu necroză centrală. Zonele cel mai frecvent implicate sunt pielea și oasele. Cu toate acestea, poate fi implicat orice organ (inclusiv creierul).

- *Sifilisul congenital* poate fi transmis de la mamă la făt în orice stadiu al sarcinii, dar leziunile de sifilis congenital se dezvoltă din luna a patra de gestație. Toate gravidele ar trebui testate pentru sifilis în prima parte a sarcinii.

Diagnostic

Testele serologice – atât treponemice, cât și netreponemice – reprezintă cheia diagnosticului; de asemenea, pot fi utilizate moficările titrurilor anticorpilor pentru monitorizarea răspunsului la terapie.

- Testele serologice netreponemice, care măsoară anticorpii IgG și IgM contra complexului antigenic cardiolipin-lecitin-colesterolic [de exemplu, RPR (Rapid Plasma Reagin) și VDRL (Veneral Disease Research Laboratory)], sunt recomandate pentru screening sau pentru cuantificarea titrului de anticorpi serici. După tratamentul sifilisului timpuriu, o scădere persistentă a titrului de patru ori sau mai mare oferă o dovadă esențială a unui răspuns adecvat la terapie.
- Testele treponemice, care includ: testul de hemaglutinare (de exemplu, testul Serodia TP-PA) și testul de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți (FTA-ABS), sunt utilizate pentru a confirma rezultatele testelor netreponemice. Aceste teste rămân pozitive și după terapie.
- Puncția lombară (PL) se efectuează la pacienții cu sifilis și semne și simptome neurologice, un titru RPR sau VDRL ≥ 1:32 sau suspiciune de eșec al tratamentului, precum și la pacienții infectați cu HIV care au celule T $CD4^+$ < 350/µL.
  - Examenul LCR evidențiază pleiocitoză (> 5 leucocite/µL) și creșterea nivelului proteinelor (> 45 mg/dL). Un test VDRL pozitiv în LCR este specific, dar nu sensibil; testul FTA neabsorbtiv este sensibil, dar nu specific. Testul FTA neabsorbtiv negativ exclude neurosifilisul.
- Pacienții cu sifilis trebuie evaluați pentru infecția cu HIV.

TRATAMENT Sifilis

- Vezi Tabelul 92-3 pentru recomandări de tratament.
- Reacția Jarisch-Herxheimer este o reacție dramatică la tratament care apare cel mai frecvent la inițierea terapiei pentru sfilisul primar (aproximativ 50% dintre pacienți) sau secundar (aproximativ 90% dintre pacienți). Reacția se asociază cu febră, frisoane, mialgii, tahicardie, cefalee, tahipnee și vasodilatație. Rezoluția simptomelor apare în 12-24 de ore fără tratament.

TABELUL 92-3 RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL SIFILISULUI[a]

Stadiul sifilisului	Pacienți fără alergie la penicilină	Pacienți alergici la penicilină[b]
Primar, secundar sau latent timpuriu	*LCR normal sau neexaminat*: benzatin penicilină G (2,4 milioane de unități i.m., în doză unică)	*LCR normal sau neexaminat*: tetraciclină clorhidrat (500 mg p.o. x 4/zi) sau doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) pentru 2 săptămâni
	LCR anormal: terapie similară cu cea a neurosifilisului	*LCR anormal*: terapie similară cu cea a neurosifilisului
Latent tardiv (sau latent cu o durată incertă), cardiovascular sau terțiar benign	*LCR normal sau neexaminat*: benzatin penicilină G (2,4 milioane de unități i.m. săptămânal, 3 săptămâni)	*LCR normal și pacient HIV-negativ*: tetraciclină clorhidrat (500 mg p.o. x 4/zi) sau doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) pentru 4 săptămâni
		LCR normal și pacient HIV-pozitiv: desensibilizare și tratament cu penicilină când complianța nu poate fi asigurată
	LCR anormal: terapie similară cu cea a neurosifilisului	*LCR anormal*: terapie similară cu cea a neurosifilisului
Neurosifilis (asimptomatic sau simptomatic)	Penicilină G cristalină apoasă (18-24 de milioane de unități zilnic i.v., administrându-se 3-4 milioane U la 4 ore sau în perfuzie continuă), 10-14 zile	Desensibilizare și tratament cu penicilină[c]
	sau	
	Procain penicilină G apoasă (2,4 milioane de unități i.m. zilnic) plus Probenecid oral (500 mg zilnic), ambele pentru 10-14 zile	
Sifilis în sarcină	Conform stadiului	Desensibilizare și tratament cu penicilină

[a] Vezi Tabelul 169-1 în HPIM-18 și textul pentru indicații despre examenul LCR.
[b] Din cauza rezistenței documentate la macrolide a unor tulpini de *T. pallidum* în America de Nord, Europa și China, azitromicina trebuie utilizată cu atenție doar când nu se poate administra tratament cu penicilină sau doxiciclină. Azitromicina este contraindicată la bărbații homosexuali sau la gravide.
[c] Date limitate sugerează că poate fi folosită ceftriaxona (2 g/zi i.m. sau i.v. pentru 10-14 zile); totuși, este posibilă reactivitatea încrucișată între aceasta și penicilină.
Sursă: recomandările pentru bolile cu transmitere sexuală din anul 2010, Centers for Disease Control and Prevention.

- răspunsul la tratament trebuie monitorizat prin determinarea titrurilor RPR sau VDRL la 6 și 12 luni în sifilisul primar și secundar, și la 6, 12 și 24 de luni în sifilisul terțiar sau latent.
  - Pacienții infectați cu HIV trebuie să repete testarea serologică la 3, 6, 9, 12 și 24 de luni, indiferent de stadiul sifilisului.
  - Retratarea trebuie luată în considerație dacă răspunsul serologic nu este adecvat (o scădere persistentă de peste 4 ori) sau dacă semnele clinice persist sau reapar. În cazul acestor pacienți, se examinează LCR; se tratează neurosifilisul dacă LCR este anormal și sifilisul latent tardiv dacă LCR este normal.
  - Pentru neurosifilisul tratat, trebuie monitorizat numărul celulelor din LCR la fiecare 6 luni până la normalizare. În cazul pacienților HIV-negativi tratați corect, numărul de celule se normalizează în 3-12 luni.

INFECȚIILE CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX (HSV)

Microbiologie și epidemiologie

HSV este un virus ADN dublu catenar, care are două subtipuri (HSV-1 și HSV-2).

- Expunerea la HSV a suprafețelor mucoase sau a leziunilor cutanate permite intrarea virusului în celulele epidermului și ale dermului, virusul se multiplică, intră în celulele neuronale și se răspândește centrifugal în organism.
- Peste 90% dintre adulți au anticorpi împotriva HSV-1 până la vârsta de 40 de ani; 15-20% dintre americani au anticorpi anti-HSV-2.
- Starea de purtător nerecunoscut de HSV-2 și reactivarea frecvent asimptomatică a virusului din tractul genital favorizează răspândirea continuă a infecției cu HSV.
- Leziunile genitale produse de HSV-1 au o rată scăzută de recurență în primul an (aproximativ 55%) comparativ cu cele cauzate de HSV-2 (aproximativ 90%).

Manifestări clinice

Vezi Tabelul 92-1 pentru detalii clinice. Primul episod de herpes genital cauzat de HSV-1 și HSV-2 sunt asemănătoare din punct de vedere clinic și se pot asocial cu febră, cefalee, stare de rău și mialgii. Peste 80% dintre femeile cu herpes genital primar prezintă afecțiuni ale colului uterin sau ale uretrei. Simptomele locale includ: durere, disurie, secreții vaginale și uretrale, precum și limfadenopatie inghinală dureroasă.

Diagnostic

Izolarea HSV în culturile din țesuturi sau detectarea antigenelor HSV sau a ADN-ului în produsul de raclare din leziuni reprezintă metodele de diagnostic cele mai exacte. PCR este utilizată tot mai frecvent pentru detectarea AND HSV și este mai sensibilă decât cultura în localizările mucoase. Colorarea Wright, Giemsa (preparat Tzanck) sau Papanicolau a produsului de raclaj din baza leziunii pentru detectarea celulelor gigantice sau a incluziunilor intranucleare este bine descrisă, dar majoritatea clinicienilor nu sunt calificați pentru aceste tehnici, chiar neputând să facă diferența între HSV și VZV.

TRATAMENT **Infecțiile genitale cu virusul herpes simplex**

- *Primul episod*: administrarea de acyclovir (400 mg p.o. x 3/zi), valaciclovir (1 g p.o. x 2/zi) sau famciclovir (250 mg p.o. x 2/zi), pentru 7-14 zile, este eficientă.
- *Episoade recurente simptomatice*: acyclovir (800 mg p.o. x 3/zi, 2 zile), valaciclovir (500 mg p.o. x 2/zi, 3 zile) sau famciclovir (750 sau 1 000 mg p.o. x 2/zi pentru o zi, 1 500 mg doză unică sau 500 mg stat urmat de 250 mg la 12 ore, 3 zile) scurtează efectiv durata leziunilor.
- *Supresia episoadelor recurente*: se administrează acyclovir (400-800 mg p.o. x 2/zi) sau valaciclovir (500 mg p.o. x 2/zi). Pacienții cu > 9 episoade pe an trebuie să ia valaciclovir (1 g/zi sau 500 mg x 2/zi) sau famciclovir (250-500 mg x 2/zi). Administrarea zilnică de valaciclovir pare a fi mai eficientă în reducerea eliminării subclinice de HSV în comparație cu administrarea zilnică de famciclovir.

ȘANCRUL MOALE (INFECȚIA CU *HAEMOPHILUS DUCREYI*)

H. ducreyi este agentul etiologic al șancrului moale, o BTS caracterizată prin ulcerație genitală și adenopatie. *H. ducreyi* este o problemă semnificativă de sănătate în țările în curs de dezvoltare din cauza faptului că reprezintă o cauză de morbiditate în sine și datorită eficienței din ce în ce mai mari a transmiterii și a gradului de susceptibilitate in infecția cu HIV. Vezi Tabelul 92-1 pentru detalii clinice. Cultivarea *H. ducreyi* din leziuni confirmă diagnosticul; PCR începe să devină din ce în ce mai folosită.

TRATAMENT **Șancrul moale (infecția cu *Haemophilus Ducreyi*)**

- Schemele recomandate includ: azitromicină (1 g p.o., doză unică), ciprofloxacină (500 mg p.o. x 2/zi, 3 zile), ceftriaxonă (250 mg i.m. , doză unică) și eritromicină bază (500 mg x 3/zi, 7 zile).
- Trebuie identificați și tratați partenerii sexuali din intervalul de 10 zile care au precedat debutul simptomelor pacientului, indiferent de simptome.

DONOVANOZA (INFECȚIA CU *KLEBSIELLA GRANULOMATIS*)

Microbiologie și epidemiologie

Donovanoza, cunoscută și ca *granulomul inghinal*, este cauzată de *Klebsiella granulomatis*. Infecția este endemică în Papua-Noua Guinee, zone din sudul Africii, India, Guyana franceză, Brazilia și comunitățile de aborigeni din Australia; în SUA au fost raportate doar câteva cazuri.

Manifestări clinice

Vezi Tabelul 92-1 pentru detalii clinice. Au fost descrise patru tipuri de leziuni: (1) leziunea clasică ulcerogranulomatoasă care sângerează ușor la simpla atingere; (2) o ulcerație hipertrofică sau verucoasă, cu margini ridicate și neregulate; (3) ulcer necrotic, urât mirositor, care produce distrugerea țesutului; și (4) leziune sclerotică sau cicatricială cu fibroză și țesut cicatricial. Organele genitale sunt afectate la 90% dintre pacienți, iar regiunea inghinală, la 10% dintre aceștia.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul se bazează adesea pe identificarea corpilor Donovan tipici (chisturi intracitoplasmatice Gram-negative umplute cu corpi colorați, asemănători

unui ac de siguranţă închis), la nivelul citoplasmei celulelor mononucleare mari, în probele prelevate din leziuni sau prin biopsie. De asemenea, se poate efectua şi PCR. Tratamentul constă în administrarea de azitromicină (1 g, o zi, apoi 500 mg/zi pentru 7 zile sau 1 g/săptămână pentru 4 săptămâni.; ca alternativă, se poate folosi doxiciclină (100 mg x 2/zi), trimethoprim-sulfametoxazol (960 mg x 2/zi), eritromicină (500 mg x 4/zi) sau tetraciclină (500 mg x 4/zi), pentru 14 zile. Oricare ar fi antibioticul ales pentru cura de 14 zile, pacientul trebuie monitorizat până la vindecarea completă a leziunilor.

INFECŢII CU PAPILOMAVIRUSUL UMAN (HPV)

Microbiologie

Papilomavirusurile sunt virusuri fără anvelopă, care conţin un genom circular de AND dublu catenar. Sunt cunoscute peste 100 de tipuri de HPV, fiecare tip fiind asociat cu manifestări clinice specifice. De exemplu, tipurile de HPV 16, 18, 31, 33 şi 45 au fost asociate foarte strâns cu cancerul de col uterin, în timp ce HPV tip 6 şi 11 cauzează veruci anogenitale (*condylomata acuminata*). Majoritatea infecţiilor, inclusiv cele cu tipuri oncogenice, sunt autolimitante.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale infecţiei cu HPV depind de localizarea leziunilor şi de tipul de virus. Perioada de incubaţie este de 3-4 luni, dar uneori poate ajunge la 2 ani.

- Verucile (inclusive cele plantare) se prezintă sub forma unor papule exofitice, hiperkeratozice, de culoare roz până la maroniu.
- Verucile anogenitale apar la nivelul penisului (la cei circumcişi), al meatului uretral şi în regiunea perianală (frecvent la persoanele care practică contact sexual anal receptiv); de asemenea, poate implica vaginul şi colul uterin.

Diagnostic

Cele mai multe veruci vizibile pot fi diagnosticate corect pe baza examenului fizic şi anamnestic. Colposcopia are un rol important în identificarea leziunilor cervicale şi vaginale; aplicarea unei soluţii de acid acetic 3% pe leziune poate ajuta în punerea diagnosticului.

- Examenul Papanicolau din raclatul cervical sau anal poate evidenţia prezenţa infecţiei cu HPV.
- Detectarea acizilor nucleici ai HPV (de exemplu, PCR, testul de captare hibridă) este cea mai sensibilă şi specifică metodă de evaluare.

TRATAMENT **Infecţii cu papilomavirusul uman**

- Majoritatea leziunilor se rezolvă spontan. Tratamentele disponibile în mod curent nu sunt complet eficiente, iar unele medicamente au efecte secundare semnificative.
  - Formele de tratament utilizate frecvent includ: crioterapia, aplicarea de podofilină rezină (10-25%) săptămânal, pentru maximum 4 săptămâni, acid tricloroacetic sau acid bicloroacetic (80-90%) săptămânal, excizia chirurgicală, administrarea intralezională de interferon sau laser-chirurgia.
  - Se mai pot administra şi podofilox (soluţie 0,5% sau gel, aplicat de două ori pe zi, pentru 3 zile; acest tratament poate fi repetat de maximum patru ori cu 4 zile pauză între administrări) sau imiquimod (cremă 5% aplicată de trei ori pe săptămână, pentru maximum 16 săptămâni).

Profilaxie

În prezent sunt disponibile două vaccinuri: vaccinul tetravalent (Gardasil, Merck), care conţine tipurile 6, 11, 16 şi 18 de HPV, şi vaccinul bivalent (Cervarix, GlaxoSmithKline), care conţine tipurile 16 şi 18. Fiecare dintre aceste vaccinuri se recomandă pentru administrarea la fete şi femei tinere cu vârsta între 9 şi 26 de ani şi pot fi folosite şi la bărbaţii de aceeaşi vârstă.

- HPV tipurile 6 şi 11 cauzează 90% dintre verucile anogenitale, iar HPV tipurile 16 şi 18 cauzează 70% dintre cancerele de col uterin.
- Deoarece 30% dintre cancerele de col uterin sunt cauzate de tipuri de HPV neincluse în niciunul dintre vaccinuri, în prezent nu se recomandă modificări în programele clinice de screening pentru cancer.

Pentru mai multe informaţii, vezi Marrazzo J. M., Holmes K. K.: Sexually Transmitted Infections: Overview and Clinical Approach, cap. 130, p. 1095; Ram S., Rice P. A.: Gonococcal Infections, cap. 144, p. 1220; Murphy T. F.: *Haemophilus* and *Moraxella* Infections, cap. 145, p. 1228; O'Farrell N.: Donovanosis, cap. 161, p. 1320; Lukehart S. A.: Syphilis, cap. 169, p. 1380; Hardy R. D.: Infections Due to Mycoplasmas, cap. 175, p. 1417; Gaydos C. A., Quinn T. C.: Chlamydial Infections, cap. 176, p. 1421; Corey L.: Herpes Simplex Virus Infections, cap. 179, p. 1453; şi Reichman R. C.: Human Papillomavirus Infections, cap. 185, p. 1481, în HPIM-18.

CAPITOLUL 93

Infecţii ale tegumentului, ale muşchilor şi ale ţesuturilor moi

INFECŢII ALE TEGUMENTULUI ŞI ALE ŢESUTURILOR MOI

Diagnosticul infecţiilor tegumentului şi ale ţesuturilor moi se bazează în principal pe o anamneză atentă (de exemplu, evoluţia în timp, călătorii recente, expunerea la animale, muşcături, traumatisme, afecţiuni asociate) şi examenul fizic (aspectul şi distribuţia leziunilor). Tratamentul infecţiilor cutanate comune este redat în Tabelul 93-1; tratamentul se administrează parenteral până la ameliorarea semnelor şi a simptomelor. Tipurile de leziuni cutanate includ:

1. *Vezicule*: formarea veziculelor este determinată de proliferarea microorganismelor, de obicei, virusuri (de exemplu, VZV, HSV, virusuri coxsackie, poxvirusuri, *Rickettsia akari*) în interiorul epidermului.
2. *Bule*: cauzate de microorganisme producătoare de toxine. Diferite entităţi afectează diferite nivele ale pielii; de exemplu, sindromul stafilococic al pielii opărite şi necroliza epidermică toxică determină clivajul stratului cornos şi, respectiv, al stratului germinativ. De asemenea, fasciita necrozantă, cangrena gazoasă şi infecţia cu *Vibrio vulnificus* induc formarea de bule.

TABELUL 93-1 TRATAMENTUL INFECȚIILOR CUTANATE COMUNE

Diagnostic/ afecțiune	Tratament de primă intenție	Tratament alternativ	Vezi și cap. din HPIM-18
Mușcătură de animal (profilactic sau infecție timpurie)[a]	Amoxicilină/clavulanat, 875/125 mg p.o. x 2/zi	Doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi	e24
Mușcătură de animal[a] (infecție în evoluție)	Ampicilină/sulbactam, 1,5-3,0 g i.v. la 6 ore	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 8 ore *plus* Ciprofloxacină, 400 mg IV la 12 ore *sau* Cefoxitin, 2 g i.v. la 6 ore	e24
Angiomatoză bacilară	Eritromicină, 500 mg p.o. x 4/zi	Doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi	160
Herpex simplex (primar genital)	Acyclovir, 400 mg p.o. x 3/zi, 10 zile	Famciclovir 250 mg p.o. x 3/zi, 5-10 zile *sau* Valacyclovir, 1 000 mg p.o. x 2/zi, 10 zile	179
Herpes zoster (gazdă imunocompetentă, cu vârsta > 50ani)	Acyclovir, 800 mg x 5/zi p.o. , 7-10 zile	Famciclovir 500 mg p.o. x 3/zi, 7-10 zile *sau* Valacyclovir, 1 000 mg p.o. x 3/zi, 7 zile	180
Celulită (stafilococică sau streptococică[b,c])	Nafcilină sau oxacilină, 2 g i.v. la 4-6 ore	Cefazolin, 1-2 g i.v. 8 ore *sau* Ampicilină/sulbactam, 1,5-3 g i.v. la 6 ore *sau* Eritromicină, 0,5-1 g i.v. la 6 ore *sau* Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 8 ore	135, 136
Infecții cutanate cu MRSA[d]	Vancomicină, 1 g i.v. la 12 ore	Linezolid, 600 mg i.v. la 12 ore	135

TABELUL 93-1 TRATAMENTUL INFECȚIILOR CUTANATE COMUNE (CONTINUARE)

Diagnostic/ afecțiune	Tratament de primă intenție	Tratament alternativ	Vezi și cap. din HPIM-18
Fasciita necrozantă (streptococ grup A[b])	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore *plus* Penicilină G, 4 milioane de unități i.v. la 4 ore	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore *plus* Cefalosporină (prima sau a doua generație)	136
Fasciita necrozantă (bacterii mixte aerobe-anaerobe)	Ampicilină, 2 g i.v. la 4 ore *plus* Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore *plus* Ciprofloxacină, 400 mg i.v. la 6-8 ore	Vancomicină, 1 g i.v. la 6 ore *plus* Metronidazol, 500 mg i.v. la 6 ore *plus* Ciprofloxacină, 400 mg i.v. la 6-8 ore	164
Cangrena gazoasă	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore *plus* Penicilină G, 4 milioane de unități i.v. la 4-6 ore	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore *plus* Cefoxitin, 2 g i.v. la 6 ore	142

Notă: tratamentul se administrează parenteral până la ameliorarea simptomelor.

[a] *Pasteurella multocida*, o specie asociată frecvent cu mușcătura de câine sau pisică, este rezistentă la cefalexin, dicloxacilină, clindamicină și eritromicină. *Eikenella corrodens*, o bacterie asociată frecvent cu mușcătura de om, este rezistentă la clindamicină, peniciline rezistente la penicilinaze și metronidazol, dar este sensibilă la trimetoprim-sulfametoxazol și fluoroquinolone.

[b] Streptococul de grup A este rezistent la eritromicină în aproximativ 5% dintre cazuri în Statele Unite, dar ajunge la 70-100% în alte țări. Majoritatea, dar nu toți streptococii de grup A rezistenți la eritromicină, sunt sensibili la clindamicină. Aproximativ 90-95% dintre *Staphylococcus aureus* sunt sensibili la clindamicină.

[c] Infecțiile dobândite în comunitate, precum și cele nosocomiale severe cu *S. aureus* care nu răspund la antibioticele ß-lactamice recomandate în acest tabel, pot fi determinate de tulpini rezistente la meticilină, necesitând trecerea la vancomicină sau linezolid.

[d] Unele tulpini de stafilococ auriu meticilino-rezistent (MRSA) rămân sensibile la tetraciclină și trimetoprim-sulfametoxazol. Alternative terapeutice pentru MRSA sunt daptomicina (4 mg/kgcorp/zi i.v.) sau tigeciclina (100 mg doza de încărcare, urmată de 50 mg la 12 ore i.v.).

3. *Leziuni crustoase*: impetigo cauzat fie de *Streptococcus pyogenes* (impetigo contagios), fie de *Staphylococcus aureus* (impetigo bulos) începe de obicei printr-un stadiu precoce bulos înainte de apariţia crustelor de culoare galben-maronie. Leziuni crustoase pot apărea de asemenea în infestaţiile fungice sistemice, în infestaţiile cu dermatofiţi şi în infecţiile micobacteriene cutanate. Este important de pus diagnosticul de impetigo contagios, datorită legăturii dintre această patologie şi glomerulonefrita poststreptococică.
4. *Foliculita*: infecţia localizată la nivelul foliculilor piloşi este cauzată de obicei de *S. aureus*. Foliculita de apă fierbinte este o afecţiune difuză determinată de *Pseudomonas aeruginosa*. „Pruritul înotătorilor" apare atunci când suprafaţa pielii este expusă la apa infestată cu schistosome aviare de apă dulce, ce determină o reacţie alergică.
5. *Leziuni papulare şi nodulare*: leziunile tegumentare reliefate pot apărea în diferite forme şi pot fi cauzate de: *Bartonella* (boala ghearelor de pisică sau angiomatozeia bacilară), *Treponema pallidum*, papilomavirusul uman, micobacterii şi helminţi.
6. *Ulcere, cu sau fără escare*: pot fi determinate de antraxul cutanat, tularemia ulceroglanulară, ciuma şi infecţiile micobacteriene. Leziunile ulcerate de la nivel genital pot fi dureroase (şancru) sau nedureroase (sifilisul primar).
7. *ERIZIPELUL*: se caracterizează prin debut brusc cu tumefacţie roşiatică, fierbinte, la nivelul feţei sau al extremităţilor, cu marginile bine definite, indurate, progresie rapidă şi durere intensă. Este cauzat exclusiv de *S. pyogenes*.

CELULITA

- **Patogenie.** Bacteriile pot pătrunde în epiderm prin breşe ale tegumentului, fie accidental (de exemplu, abraziuni, tăieturi, arsuri), fie iatrogen (de exemplu, incizii chirurgicale şi catetere intravenoase). Zona de extindere a eritemului poate fi determinată mai degrabă de toxine extracelulare şi/sau răspunsul imun al gazdei decât de creşterea numărului de bacterii.
- **Microbiologie.** Cauzele includ flora comensuală (de exemplu, *S. aureus*, *S. pyogenes*) sau o varietate largă de bacterii exogene, caz în care pot fi utile în identificarea cauzei o anamneză completă şi datele epidemiologice.
  - Exemple de bacterii exogene care produc celulită sunt: *Pasteurella multocida*, după muşcătura de pisică sau câine; *Capnociytophaga canimorsus*, după muşcătura de câine; *Eikenella corrodens*, după muşcătura de om; *P. aeruginosa*, în asociere cu ectima cangrenosum la pacienţii neutropenici, o leziune penetrantă (lovirea unei unghii) sau foliculita de apă fierbinte; *Aeromonas hydrophila* – la nivelul ţesuturilor din jurul laceraţiilor produse în ape dulci; sau *Erysipelothrix rhusiopathiae*, după contactul cu peşti şi porci domestici.
- **Manifestări clinice.** Această afecţiune inflamatorie cutanată se caracterizează prin durere localizată, eritem, tumefiere şi căldură locală.
  - Celulita produsă de *S. aureus* se extinde de la o infecţie localizată, precum un abces, sau un corp străin infectat.
  - Celulita produsă de *S. pyogenes* este un proces difuz, cu extindere mai rapidă, asociat frecvent cu limfangită şi febră.
- **Diagnostic.** Atunci când există un drenaj, o rană deschisă sau o poartă evidentă de intrare, diagnosticul definitiv este pus prin coloraţie Gram şi culturi.

Aspirația cu ac sau puncția-biopsie din marginea țesutului cu celulită pun diagnosticul numai în 20% dintre cazuri.

- **Tratament.** Vezi Tabelul 93-1.

FASCIITA NECROZANTĂ

- **Patogenie.** Infecția, aparentă sau inaparentă, este rezultatul distrugerii integrității barierelor reprezentetate de tegument și mucoase, putându-se asocia cu un proces malign, un diverticul, un hemoroid sau o fisură anală.
  - În cazul unei infecții fără o poartă de intrare evidentă, bacteriemia tranzitorie este considerată cauza însămânțării bacteriilor la locul traumatismului nepenetrant (de exemplu, contuzie, întindere musculară).
  - Infecția se răspândește rapid de-a lungul planurilor fasciilor, prin canale venoase sau limfatice.
- **Microbiologie.** Fasciita necrotizantă poate fi determinată de *S. pyogenes*, bacterii mixte aerobe-anaerobe sau *Clostridium perfringens;* unele specii de MRSA ce produc leucocidina Panton-Valentin, pot fi implicate în apariția fasciitei necrozante.
- **Manifestări clinice.** Sincronizarea manifestărilor cutanate (de exemplu, bule violacee; pielea friabilă, necrotica; indurație; edem cu piele de culoare maronie) depinde de localizarea debutului infecției: superficială (debut acut) sau în straturile profunde ale pielii (debut lent).
  - Diagnosticul precoce poate fi dificil atunci când singurele manifestări sunt durerea sau febra de cauză necunoscută.
  - Tromboza vaselor de sânge de la nivelul papilelor dermice determină ischemia nervilor periferici și anestezia zonei afectate.
  - Pacienții aflați în stadii finale au o stare toxică și dezvoltă frecvent insuficiență multiplă de organe și șoc.
- **Diagnostic.** Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic. Alte caracteristici sunt: detectarea de gaz în țesuturile profunde prin studii imagistice (în special în cazul *Clostridium* sp., dar rareori în cazul *S. pyogenes*) și creșteri importante ale nivelurilor serice ale creatin-fofokinazei (dacă se asociază și miozita).
- **Tratament.** Explorarea chirurgicală promptă până la nivelul fasciei profunde și al mușchiului, cu îndepărtarea chirurgicală a țesutului necrozat, reprezintă o etapă esențială. În Tabelul 93-1 sunt listate recomandările pentru tratamentul antibiotic adjuvant.

MIOZITA/MIONECROZA

- **Manifestări clinice și microbiologie.** Infecțiile care afectează mușchiul au diferite manifestări, în funcție de etiologie.
  - *Miozita*: poate fi cauzată de: bacterii (clostridii, streptococi), virusuri (gripă, denga, infecția cu virusul coxsackie) sau paraziți (*Trichinella, Taenia solium, Toxoplasma*). Manifestările clinice ale acestei afecțiuni sunt mialgiile, dar durerea musculară este severă în infecția cu virusul coxsackie, trichineloză și infecția bacteriană.
  - *Piomiozita*, o infecție musculară localizată, cauzată de obicei de *S. aureus*, este frecvent întâlnită în zonele tropicale și nu are poartă de intrare cunoscută.
  - *Mionecroza*: este cauzată de speciile clostridium (*C. perfringens, C. septicum, C. sordellii și C. histolyticum)* sau de bacterii mixte aerob-anaerobe. Este, de obicei, asociată cu un traumatism; cu toate acestea, la pacienții

cu neutropenie, neoplazii gastrointestinale sau diverticuloză poate apărea cangrena spontană, cel mai frecvent determinată de *C. septicum*. Mionecroza uterină, de obicei determinată de *C. sordellii*, apare la femei după un avort spontan sau indus medical și post partum la femeile sănătoase.; infecția este rapidă și aproape întotdeauna fatală, în condițiile în care are semne clinice puține și nelocalizate.

- **Diagnostic și tratament**. Explorarea chirurgicală precoce și agresivă cu scopul de a vizualiza structurile profunde, de a îndepărta țesuturile necrotice, de a reduce presiunea din compartiment și de a preleva material adecvat pentru culturi și teste de sensibilitate este atât diagnostică, cât și terapeutică.
  - Tratamentul antibiotic empiric trebuie să fie adecvat pentru etiologia suspicionată – de exemplu, vancomicină (1 g i.v. la 12 ore) pentru piomioziță și ampicilină/sulbactam, (2-3 g i.v. la 6 ore) pentru infecțiile mixte aerobe-anaerobe.
  - Pentru tratamentul mionecrozei clostridiene (cangrena gazoasă), vezi Tabelul 93-1.

ARTRITELE INFECȚIOASE

- **Patogenie.** Articulațiile se pot infecta pe cale hematogenă (cel mai frecvent), prin contiguitate de la un focar infecțios sau prin inoculare directă (de exemplu, în urma unui traumatism sau intervenție chirurgicală). Infecția bacteriană acută poate distruge rapid cartilajul articular ca urmare a creșterii presiunii intraarticulare și a răspunsului imunitar al gazdei.
- **Microbiologie.** Agenții etiologici predominanți diferă în funcție de vârsta pacientului; *S. aureus* este cel mai comun agent negonococic la adulți, indiferent de vârstă.
  - La copiii cu vârsta < 5 ani, predomină *S. aureus*, *S. pyogenes* și *Kingella kingae*.
  - La adulții tineri, cel mai frecvent se întâlnește *Neisseria gonorrhoeae*.
  - La adulți predomină *S. aureus*, dar bacilii Gram-negativi, pneumococii și streptococii beta-hemolitici determină o treime dintre cazuri la vârstnici.
  - Alte cauze de artrită septică sunt: *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme), tuberculoza și alte infecții micobacteriene, infestațiile fungice (de exemplu, coccidioidomicoza, histoplasmoza) și infecțiile virale (de exemplu, rubeola, parotidita epidemică, hepatita B, infecția cu parvovirus).
- **Epidemiologie și manifestări clinice.** Factorii de risc și tabloul clinic la prezentarea la medic diferă dacă N. *gonorrhoeae* este sau nu cauza.
  - *Artritele bacteriene negonococice*: riscul este crescut la pacienții cu artrită reumatoidă, diabet zaharat, administrarea de glucocorticoizi, hemodializă, neoplazii și utilizarea de droguri intravenoase.
    - La 90% dintre pacienți este afectată o singură articulație – cel mai frecvent articulația genunchiului, urmată ca frecvență de articulația șoldului, a umărului, a pumnului și a cotului; la utilizatorii de droguri i.v., sunt implicate frecvent articulațiile spinale, sacroiliace sau sternoclaviculare.
    - Pacienții prezintă durere moderată până la severă, efuziune, scăderea gradului de motilitate și febră.
  - *Artrita gonococică:* femeile au o probabilitate de două-trei ori mai mare ca bărbații de a dezvolta infecție gonococică diseminată (DGI) și artrită, în special în timpul ciclului menstrual sau al sarcinii (Vezi Cap. 92).

- DGI se manifestă cu: febră, frison, erupție și simptome articulare (artrită migratorie). Manifestările cutanate și articulare sunt rezultatul unei reacții imune la gonococii circulanți și depunerea de complexe imune, astfel încât culturile din lichidul sinovial sunt negative.
- În artrita gonococică (care întotdeauna urmează după DGI), de obicei este afectată o singură articulație (șold, genunchi, gleznă sau pumn).

– *Infecția articulației protezate*: complică 1-4% dintre intervențiile de protezare articulară și de obicei se dobândește intra- sau perioperator.
  - Debutul acut se produce în infecțiile cauzate de *S. aureus*, streptococi piogeni și bacili enterici.
  - Debutul fără durere se produce în infecțiile cauzate de stafilococi coagulazo-negativi și difteroizi.

– *Artrita reactivă*: urmează după o uretrită negonococică (1% dintre cazuri) sau după o infecție enterică (2% dintre cazuri) – de exemplu, cu *Yersinia enterocolitica, shigella flexneri, Capylobacter jejuni, Salmonella* spp. Doar foarte puțini dintre pacienți au alte manifestări clasice asociate cu artrita reactivă, incluzând uretrită, conjunctivită, uveită, ulcerații orale și erupții.

- **Diagnostic.** În cazul în care există motive de îngrijorare cu privire la infectarea unei articulații, examinarea lichidului sinovial din acea articulație este esențială. Există o suprapunere considerabilă în numărul de celule din cauze diferite, dar culturile din lichidul sinovial și examinarea pentru evidențierea cristalelor (pentru a exclude guta și pseudoguta) pot fi utile în restrângerea ariei de diagnostic.

  – *Lichidul sinovial normal* conține < 180 de celule (în special mononucleare)/μL. În *infecția bacteriană acută a unei articulații*, numărul de celule din lichidul sinovial este în medie 100 000/μL (putând varia între 25 000 și 250 000/μL), cu > 90% PMN. În *artrita gonococică*, lichidul sinovial conține > 50m 000 de celule/μL, dar rezultatele colorației Gram sunt adesea negative, iar culturile din lichidul sinovial sunt pozitive în < 40% dintre cazuri. Pentru a diagnostica gonoreea, este necesară efectuarea de culturi și din alte mucoase. Pacienții cu *artrită septică micobacteriană sau fungică* pot avea 10 000-30 000 de celule/μL în lichidul sinovial, cu 50-70% PMN. De obicei, numărul de celule din lichidul sinovial în *artrita inflamatorie neinfecțioasă* este 30 000-50 000/μL.

  – Se efectuează colorația Gram a lichidului sinovial; injectarea directă în flacoanele de hemocultură poate crește randamentul culturilor din lichidul sinovial.

  – Hemoculturile sunt pozitive iîn 50-70% dintre cazurile de infecție cu *S. aureus*, dar sunt mai rar pozitive în cazul altor microorganisme.

  – Radiografia simplă evidențiază tumefacția țesuturilor moi, lărgirea spațiului articular și deplasarea planurilor tisulare din cauza distensiei capsulei articulare. Îngustarea spațiului articular și eroziunile osoase sugerează o etapă mai avansată.

TRATAMENT **Artritele infecțioase**

- Drenajul puroiului și eliminarea detritusurilor necrotice sunt necesare pentru vindecarea infecției și prevenirea distrugerii cartilajului, a artritei degenerative postinfecțioase, a deformării și a instabilității articulare.

- O cefalosporină de generația a treia (cefotaxim, 1 g i.v. la 8 ore, sau ceftriaxone, 1-2 g i.v. la 24 de ore) oferă acoperire empirică adecvată pentru majoritatea infecțiilor dobândite în comunitate la adulții cu frotiuri negative. Vancomicina (1 g i.v. la 12 ore) se folosește pentru a acoperi posibilitatea infecției cu MRSA atunci când pe frotiu apar coci gram-pozitivi.
  - La utilizatorii de droguri i.v. și la alți pacienți susceptibili, trebuie luat în considerare tratamentul pentru infecții cu germeni Gram-negativi, cum este *P. aeruginosa*.
  - Dacă prin culturi este identificat un anumit agent patogen, tratamentul trebuie ajustat în funcție de acesta și de susceptibilitatea lui.
- Durata tratamentului pentru infecția cu *S. aureus* este de 4 săptămâni, pentru infecția cu bacili Gram-negativi – 3-4 săptămâni, iar pentru pneumococi sau streptococi – 2 săptămâni. Tratamentul pentru artrita gonococică trebuie să înceapă cu ceftriaxona (1 g/zi) până la ameliorarea simptomelor; schema de 7 zile poate fi completată cu o fluorochinolonă orală (de exemplu, ciprofloxacină, 500 mg x 2/zi). Dacă rezistența la fluorochinolone nu este predominantă, acestea pot fi administrate pe toată durata tratamentului.
- Infecția în cazul protezării articulației constă în intervenție chirurgicală și antibiotice în doze înalte, administratae i.v. pentru 4-6 săptămâni. Adeseori, proteza trebuie îndepărtată; pentru a evita acest lucru, trebuie încercată supresia infecției cu antibioterapie. Un tratament de 3-6 luni cu ciprofloxacină și rifampicină este eficient în infecția de proteză articulară cu *S. aureus* de durată relativ scurtă, deși încă sunt necesare trialurile prospective care să confirme eficacitatea acestei abordări.

OSTEOMIELITA

- **Patogeneză.** Microorganismele pătrund la nivelul osului fie prin diseminare pe cale hematogenă, fie de la nivelul unui focar infecțios de contiguitate. Zonele de os sau de țesut din vecinătate care au viabilitate, irigabilitate cu sânge și sensibilitate anormale sau edem au un risc crescut de infectare bacteriană. Bacteriile colonizează și persistă în aceste zone, în parte din cauza imunosupravegherii scăzute din cauza compromiterii fluxului sangvin și – în cazul anumitor microorganisme, cum ar fi *S. aureus* – a producerii de adezine și toxine bacteriene.
- **Epidemiologie.** În SUA, 0,1-1,8% dintre adulții altfel sănătoși sunt afectați de osteomielită; 30-40% dintre adulții diabtici dezvoltă osteomielită după o leziune înțepată la nivelul piciorului. Intervențiile chirurgicale ortopedice (în special cu implantare hardware), obezitatea, diabetul zaharat, traumatismele, bacteriemia, circulația sangvină alterată și vârsta înaintată reprezintă factori de risc pentru osteomielită.
- **Microbiologie.** În Tabelul 93-2 sunt enumerate microorganismele care pot cauza osteomielită.
  - *S. aureus* este cea mai frecventă cauză.
  - Legătura dintre circulația sangvină a tractului urinar și a coloanei vertebrale poate fi o sursă pentru osteomielita coloanei vertebrale din cauza agenților patogeni din tractul urinar, cum ar fi *Escherichia coli* și *Klebsiella*.

TABELUL 93-2 MICROORGANISME CARE POT CAUZA OSTEOMIELITĂ

Microorganism	Comentarii
Bacterii frecvent întâlnite	
Staphylococcus aureus	Agentul patogen cel mai des întâlnit Agresiv, invaziv Frecvent, focare metastatice, cu bacteriemie Trebuie luată în considerare intervenția chirurgicală timpurie
Stafilococi, alții decât *S. aureus* (coagulazo-negativi	De obicei, asociat cu material străin sau implant Producerea de biofilm
Streptococi	Se pot răspândi rapid prin țesuturile moi
Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, altele)	Variație considerabilă a susceptibilității la antibiotice Rezistență crescută la antibiotice în cazul folosirii îndelungate Pot devein rezistente la antibiotice în cursul tratamentului
Pseudomonas aeruginosa	Foarte rezistente la antibiotic Succesor frecvent al altor bacterii atunci când terapia inițială eșuează Pot fi legate de contaminare
Microorganisme rar întâlnite	
Bacterii anaerobe	De obicei, asociate cu bacterii aerobe Pot fi sinergice Supraviețuirea depinde de țesutul devitalizat
Bartonella henselae	Asociată cu zgârieturile de pisică și, probabil, cu puricii
Brucella spp.	Infecție frecventă în țările în curs de dezvoltare, în special în urma consumului de lapte nepasteurizat
Fungi	*Candida* este cel mai frecvent gen Variație considerabilă a susceptibilității, în funcție de specie Dacă infestația este invazivă, intervenția chirurgicală poate fi uneori utilă
Mycobacterium tuberculosis	Poate afecta orice os Osteomielita vertebrală este frecventă în unele țări
Micobacterii, altele decât *M. tuberculosis*	Sunt necesare medii de cultură speciale
Virusuri	Se poate asoci cu infecții virale, de exemplu varicela și variola

TABELUL 93-3 ANTIBIOTICE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL OSTEOMIELITEI

Microorganism	Antibiotic	Doză	Comentarii
Staphylococcus aureus sensibil la meticilină	Oxacilină sau nafcilină	2 g i.v. la 6 ore	Pot fi mai active ca cefalosporinele Mai greu de administrat pe termen lung ca cefalosporinele
	Cefalosporine	Cefazolin: 2 g i.v. la 8 ore Ceftriaxonă 1-2 g i.v. la 24 de ore	Ceftriaxona este mai bună în cazul OPAT
	Clindamicină[a]	600-900 mg i.v. la 8 ore	Nu este foarte bine studiată în cazul osteomielitei Se poate administra și oral (300-600 mg la 8 ore) Rezistență semnificativă și în creștere Toxicitate diferită față de cea a antibioticelor beta-lactamice
Staphylococcus aureus rezistent la meticilină	Vancomicină	15 mg/kgcorp i.v. la 12 ore	Tulpinile cu CIM ≥ 2 μg/mL nu răspund prea bine
	Daptomicină[a]	4-6 mg/kg-corp i.v. la 24 de ore	Promițătoare, dar există preocupări în legătură cu efectele adverse în cazul terapiei prelungite
	Linezolid[a]	600 mg i.v. sau p.o. la 12 ore	Eficacitatea și efectele adverse în cazul terapiei prelungite nu sunt cunoscute foarte bine Bacteriostatic
Streptococi	Penicilină	5 mU i.v. la 6 ore sau 20 mU/zi în perfuzie continuă	Nu toți streptococii sunt sensibili Ca alternative, se administrează ceftriaxonă (1 g/zi i.v. sau i.m.) și ampicilină (12 g/zi i.v.)

TABELUL 93-3 ANTIBIOTICE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL OSTEOMIELITEI (CONTINUARE)

Microorganism	Antibiotic	Doză	Comentarii
Enterococci	Penicilină *plus* Gentamicină	Ca mai sus 5 mg/kgcorp/zi i.v.	Dacă tulpina este sensibilă
	Vancomicină	Ca mai sus	Dacă tulpina este sensibilă
Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, altele)	Ceftriaxonă sau alte cefalosporine	Ca mai sus	Dacă tulpina este sensibilă
	Ciprofloxacină	400 mg i.v. la 8-12 ore	Se poate administra și oral (500-750 mg i.v. la 8-12 ore)
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacină	Ca mai sus	În timpul tratamentului poate apărea rezistență; dacă tulpina este rezistentă, se pot folosi cefepim și ceftazidim

[a] Nu este aprobat pentru tratamentul osteomielitei de către Food and Drug Administration (SUA).
Abrevieri: CIM, concentrație inhibitoare minimă; OPAT, tratament antimicrobian parenteral în ambulator.

- **Manifestări clinice.** În general, pacientul prezintă febră, dureri şi sensibilitate localizată. Antecedentele de intervenție chirurgicală sau traumatism în zona afectată – chiar în trecutul mai îndepărtat – trebuie să ridice suspiciuni.
- **Diagnostic.** Pentru confirmarea diagnosticului, sunt necesare examene radiologice şi prelevarea de probe din leziuni.
  - Radiografia zonei afectate poate evidenția pierderea de os, sechestre, supradenivelarea periostului sau tumefacție, dar multe dintre aceste manifestări devin aparente doar după câteva săptămâni de la debutul infecției.
  - CT-ul şi în special RMN-ul sunt mult mai sensibile în detectarea osteomielitei.
  - Aspirația pe ac sau biopsia leziunilor permit confirmarea histologică a bolii şi identificarea agentului etiologic
- **Tratament.** În Tabelul 93-3 sunt enumerate antibioticele pentru tratamentul osteomielitei cauzate de agenţi patogeni comuni. Terapia antibiotică empirică trebuie să fie ţintită pe stafilococi şi include frecvent cefazolina sau o penicilină antistafilococică (oxacilină sau nafcilină).
  - Calea optimă de administrare și durata tratamentului rămân controversate, dar se recomandă minimum 4-6 săptămâni de tratament i.v.; studiile pediatrice au adus dovezi evidente că se obțin rezultate bune în cazul unui tratament mai scurt şi cu antibiotice administrate p.o.
  - Măsurătorile seriate ale markerilor inflamatori (VSH, proteina C reactivă) pot servi ca un marker surogat de răspuns la tratament în unele infecţii (în special în cele cauzate de *S. aureus*).

- Având în vedere necesitatea tratamentului prelungit, tratamentul antibiotic parenteral în ambulator este folosit din ce în ce mai mult, fiind atât sigur, cât și eficient.

Pentru mai multe informații, vezi Stevens D. L.: Infections of the Skin, Muscles, and Soft Tissues, cap. 125, p. 1064; Tice A. D.: Osteomyelites, cap. 126, p. 1071; Wang F.: Molluscum Contagiosum, Monkeypox, and Other Poxvirus Infections, cap. 183, p. 1476; and Madoff L. C.: Infectious Arthritis, cap. 334, p. 2842, în HPIM-18.

CAPITOLUL 94
Infecțiile pneumococice

MICROBIOLOGIE

- *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) este un coc Gram-pozitiv care crește în lanțuri, determină α-hemoliză în agar-sânge, este solubil în bilă și este sensibil la optochin.
- Aproape fiecare izolat clinic are o capsulă polizaharidică ce protejează bacteria de fagocitare în absența anticorpilor specifici de tip; au fost identificate 92 de capsule diferite.

EPIDEMIOLOGIE

- În țările industrializate, copiii reprezintă vectorii majori de transmitere a pneumococilor: 20-50% dintre copiii cu vârsta < 5 ani au colonizare nazofaringiană asimptomatică cu *S. pneumoniae* (în comparație cu 5-15% dintre adulții tineri și cei de vârstă mijlocie). Rata colonizării pentru toate grupele de vârstă sunt chiar mai mari în țările slab dezvoltate.
- Frecvența bolii pneumococice variază în funcție de anotimp (mai mare iarna), gen (mai frecventă la bărbați) și comorbiditățile asociate (de exemplu, afecțiuni splenice; boli respiratorii, cardiace, hepatice și renale cronice; imunosupresie).
- Introducerea și folosirea pe scară largă (în țările industrializate) a vaccinului conjugat antipneumococic au determinat modificări semnificative în epidemiologia bolii pneumococice invazive; frecvența a scăzut cu 75% printre sugarii și copiii din SUA.

PATOGENEZĂ

- Colonizarea nazofaringiană poate persista câteva luni, determinând formarea de IgG serice specifice de tip care în final va duce la eliminarea pneumococilor din nazofaringe. În consecință, boala pneumococică se asociază de obicei cu achiziția recentă de noi serotipuri colonizante.
- Odată colonizat nazofaringele, bacteriile se răspândesc pe cale sangvină la distanță (de exemplu, creier, articulații, oase) sau local, în zone învecinate (de exemplu, urechea medie, plămâni).

- Producerea locală de cytokine, în special după o infecție virală intercurentă, facilitează atașarea pneumococilor; factorii bacterieni, cum sunt peptidoglicanii și acidul teichoic, induc inflamația, ceea ce duce la o patologie caracteristică și permite invazia bacteriană.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC

Manifestările clinice ale bolii pneumococice depind de localizarea infecției și de durata bolii.

Pneumonia

Pneumonia pneumococică – cel mai comun sindrom pneumococic grav – este dificil de deosebit de pneumoniile cu alte etiologii doar pe baza caracteristicilor clinice.

- Pacienții prezintă frecvent febră, tuse și dispnee cu debut acut și producerea de spută.
  - Paienții prezintă, de asemenea, dureri toracice de tip pleuritic, frisoane sau mialgii.
  - La adulții vâstnici, simptomele sunt mai puțin specifice, cu stare generală alterată și confuzie, dar fără febră și tuse.
- La examenul fizic, se evidențiază tahipnee (> 30 de respirații/minut) și tahicardie, raluri bronșice la auscultație și matitate la percuția toracelui în zonele de condensare.
  - În unele cazuri, pot fi prezente hipotensiune arterială, respirație bronșică, frecătură pleurală sau cianoză.
  - Dacă este implicată pleura diafragmatică, poate apărea durere în abdomenul superior.
- În general, pneumonia pneumococică este diagnosticată prin culturi din spută și colorație Gram.
  - În timpul cât se așteaptă rezultatul culturilor, se efectuează radigrafia toracică – ce evidențiază clasic condensare lobară sau segmentară – care oferă unele dovezi adjuvante, deși poate fi normală la începutul bolii sau în caz de deshidratare.
  - Hemoculturile sunt pozitive în < 30% dintre cazuri.
  - Leucocitoza (> 15 000/µL) este frecventă; leucopenia apare la < 10% dintre cazuri și se asociază cu risc crescut de deces.
  - Un test pozitiv al antigenului pneumococic urinar are o valoare predictivă înaltă la adulți, la care prevalența colonizării nazofaringiene este scăzută.
- Empiemul apare în < 5% dintre cazuri și trebuie luat în considerare când revărsatul pleural este însoțit de febră și leucocitoză după 4-5 zile de tratament antibiotic adecvat. Un lichid pleural cu puroi franc, bacterii și pH ≤ 7,1 indică un empiem și necesită drenaj agresiv.

Meningita

S. pneumoniae este cel mai frecvent agent etiologic al meningitei atât la adult, cât și la copil. Meningita pneumococică apare atât ca sindrom primar, cât și ca o complicație a altor afecțiuni pneumococice (de exemplu, otită medie, fractură craniană infectată, bacteriemie). Meningita pneumococică nu se poate deosebi de alte cauze de meningită piogenică.

- Pacientul prezintă febră, cefalee, redoare de ceafă, fotofobie și, ocazional, convulsii și confuzie.
- La examinare, pacientul prezintă stare general alterată profund, stare de conștiență modificată, bradicardie și hipertensiune arterială (indicator al creșterii presiunii intracraniene). Semnele Kernig și Brudzinski sau paralizia de nervi cranieni (în special al treilea și al șaselea nerv cranian) sunt prezente la un număr redus dintre pacienții adulți.
- Diagnosticul meningitei pneumococice se bazează pe examinarea LCR, care arată un nivel crescut al proteinelor, număr crescut de leucocite și nivel de glucoză scăzut; agentul etiologic poate fi identificat prin cultură, testarea antigenului sau PCR. O hemocultură pozitivă pentru *S. pneumoniae* asociată cu manifestări clinice de meningită confirmă diagnosticul.

Alte sindroame invazive

Teoretic, *S. pneumoniae* poate afecta orice organ, cauzând sindroame invasive, incluzând bacteriemia, osteomielita, artrita septică, endocardita, pericardita și peritonita. Abordarea diagnostică esențială este reprezentată de colectarea de fluid de la locul infecției, printr-o tehnică sterilă, și examinarea prin colorație Gram, cultivare și – când este relevant – testarea antigenului capsular sau PCR. Sindromul hemolitic-uremic poate complica boala pneumococică invazivă.

Sindroame neinvazive

Otita și sinuzita sunt cele mai frecvente sindroame neinvazive cauzate de *S. pneumoniae;* otita este mai frecventă și afectează în special copiii mici. Vezi Cap. 64 pentru mai multe detalii.

TRATAMENT **Infecțiile pneumocice**

- Penicilina rămâne antibioticul de bază pentru tratamentul bolii pneumococice cauzată de germeni sensibili, cu o doză zilnică variind între 50 000 U/kgcorp în infecțiile minore și 300 000 U/kgcorp în meningită. Alternativele pentru pacienții alergici la penicilină sunt macolidele și cefalosporinele, dar, în rest, nu oferă alte avantaje față de penicilină.
- Tulpinile rezistente la antibioticele ß-lactamice sunt în creștere ca frecvență, iar antibioticele recomandate se bazează în mod tipic pe concentrația inhibitorie minimă împotriva germenilor izolați, în special în cazul bolii invazive.

PNEUMONIA

- *Pacient în ambulator*: amoxicilina (1 g p.o. la 8 ore) este teoretic eficientă în toate cazurile de pneumonie pneumococică. Fluorochinolonele (de exemplu, levofloxacina, 500-750 mg/zi, sau moxifloxacina, 400 mg/zi) sunt, de asemenea, eficiente, deși sunt mult mai scumpe ca amoxicilina. Clindamicina este eficientă în 90% dinte cazuri, iar azitromicina, în 80% dintre cazuri.
- *Pacient spitalizat*: pentru pacienții care nu sunt în stare critică, se recomadă antibiotice ß-lactamice – de exemplu, penicilină (3-4 mU i.v. la 4 ore), ampicilină (1-2 g i.v. la 6 ore) sau ceftriaxonă (1 g i.v. la 12 ore).

La pacienţii în stare critică, poate fi adăugată vancomicina, utilizarea sa fiind revizuită odată ce sunt disponibile datele de sensibilitate.

- *Durata tratamentului*: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, dar se recomandă continuarea antibioterapiei cel puţin 5 zile după ce pacientul devine afebril.

MENINGITA

- Din cauza creşterii prevalenţei pneumococilor rezistenţi, tratamentul de primă linie include vancomicina (1 g i.v. la 12 ore) plus o cefalosporină de genereaţia a treia (ceftriaxonă 2 g i.v. la 12 ore sau cefotaxim 2 g i.v. la 4 ore). Rifampicina (600 mg/zi) poate substitui cefalosporina de generaţia a treia la pacienţii sensibili la antibiotice ß-lactamice.
- Schema de antibiotic trebuie ajustată adecvat când sunt disponibile datele de sensibilitate. Dacă germenul izolat este sensibil la penicilină şi cefalosporine, se continua tratamentul cu vancomicină şi cefalosporine.
- PL se repetă la 48 de ore dacă microorganismul nu este sensibil la penicilină şi informaţiile despre sensibilitatea la cefalosporine nu sunt încă disponibile, dacă starea pacientului nu se ameliorează sau se deteriorează, sau dacă pacientul primeşte dexametazonă, care poate influenţa evaluarea clinică.
- La adulţii cu meningită bacteriană dobândită în comunitate, dexametazona trebuie administrată înainte sau odată cu prima doză de antibiotice; s-a demonstrate că glucocorticoizii reduc rata mortalităţii, pierderea severă a auzului şi sechelele neurologice; ; nu sunt date disponibile care să demonstreze dacă acest tratament are aceleaşi efecte şi la copii.

PROFILAXIE

- Toţi pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani şi cei cu vâsta între 2 şi 64 de ani care au risc crescut de boală pneumococică trebuie imunizaţi cu vaccinul antipneumococic polizaharidic 23-valent (PPV23), care conţine polizaharide capsulare de la 23 dintre cele mai frecvente serotipuri de *S. pneumoniae.*
  - Persoanele cu vârsta > 2 ani care își menţin un risc crescut trebuie revaccinate la fiecare 5 ani.
  - Persoanele care sunt vaccinate pentru prima data la o vârstă ≥ 65 de ani nu mai trebuie revaccinate.
- Eficacitatea PPV23 este controversată; pare să fie eficient împotriva bolii pneumococice, dar mai puţin eficient sau ineficient împotriva pneumoniei pneumococice nebacteriemice.
- Durata protecţiei conferite de PPV23 este de aproximativ 5 ani.
- Răspunsul slab la acest vaccin polizaharidic în cazul sugarilor şi al copiilor mici impune dezvoltarea de vaccinuri pneumococice conjugate. În SUA se recomandă astăzi vaccinarea de rutină a sugarilor cu vaccinul conjugat PPV13, care conţine 13 dintre serotipurile pneumococice.
  - Vaccinurile conjugate pneumococice sunt foarte eficiente, oferind protecţie împotriva serotipurilor care produc boala pneumococică invazivă, otita medie, colonizarea nazofaringiană şi toate cauzele de deces.

– În SUA, aceste vaccinuri au redus cu 90% boala pneumococică invazivă în cadrul întregii populații, oferind protecție indirectă și adulților nevaccinați.

Pentru mai multe informații, vezi Goldblatt D., O'Brien K. L.: Pneumococcal Infections, cap. 134, p. 1151, în HPIM-18.

CAPITOLUL 95

Infecțiile stafilococice

MICROBIOLOGIE

Stafilococii sunt coci Gram-pozitivi, dispuși caracteristic în grămezi (ca niște ciorchini de struguri) la colorația Gram; sunt catalazo-pozitivi (spre deosebire de streptococi), imobili, aerobi și facultativ anaerobi. *Staphylococcus aureus*, care se deosebește de ceilalți stafilococi prin producerea de coagulază, este cea mai virulentă specie.

INFECȚIILE CU *S. AUREUS*

Epidemiologie

S. aureus este o cauză importantă de infecții dobândite în comunitate și cauza principală a infecțiilor nasocomiale.

- *S. aureus* este un component al florei normale la om, cel mai frecvent colonizând nazofaringele anterior, dar și tegumentele (în special la nivelul leziunilor de contiguitate), vaginal, axile, perineul și orofaringele. Zonele colonizate sunt rezervoare pentru viitoare infecții.
- Dintre persoanele sănătoase, 25-50% pot fi colonizate intermitent sau persistent cu *S. aureus*, mai frecvent diabeticii dependenți de insulină, persoanele infectate cu HIV, utilizatorii de droguri injectabile i.v., pacienții hemodializați și cu leziuni cutanate.
- *S. aureus* meticilino-rezistenți (MRSA) sunt frecvent întâlniți în mediul spitalicesc și prevalența lor a crescut dramatic în comunitate la indivizii fără expunere medicală anterioară.
  - În Stelele Unite, tulpina USA 300 (definită prin electroforeză pe gel în câmp pulsatil) cauzează majoritatea infecțiilor cu MRSA dobândite în comunitate, iar la pacienții cu sistem imunitar competent poate determina infecții severe.
  - Epidemiile de infecții cu MRSA dobândite în comunitate apar în diverse grupuri, cum ar fi prizonierii de război, sportivi și utilizatori de droguri.

Patogeneză

S. aureus este un agent patogen piogenic, cunoscut pentru capacitatea sa de a induce formarea de abcese.

- **Boala invazivă.** Pentru infecția invazivă cu *S. aureus*, sunt necesari următorii pași (unii dintre ei sau toți):
  - *Colonizare/inoculare.* Bacteriile colonizează suprafețele tisulare sau sunt inoculate direct în țesuturi – de exemplu, ca rezultat al unei excoriații minore sau la nivelul accesului unui cateter i.v.

- *Invazia*: bacteriile se înmulțesc la nivelul locului de infecție și elaborează enzime care ușurează supraviețuirea și răspândirea locală. Izolarea MRSA care determină infecții în comunitate și care produc leukocidina Panton-Valentine a fost legată de infecții mult mai grave.
- *Evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei*: *S. aureus* are o microcapsulă care facilitează evitarea apărării gazdei și care are un rol în formarea abcesului. Microorganismele pot supraviețui în stare de repaus în diferite țesuturi și, când condițiile devin favorabile, infecția poate recidiva.
- *Răspândirea metastatică*: *S. aureus* poate supraviețui în PMN și poate folosi aceste celule ca să se răspândească spre alte țesuturi și să le colonizeze.

- **Boala mediată de toxine.** *S. aureus* produce trei tipuri de toxine: citotoxine, superantigene pinogene și toxine exfoliative.
  - Anticorpii antitoxinici protejează împotriva infecției stafilococice mediată de toxine.
  - Enterotoxinele și toxina-1 a sindromului șocului septic (TSST-1) acționează ca „superantigene" sau ca celule T mitogene și cauzează eliberarea de cantități mari de mediatori inflamatori, producând boala multisistemică (ce include febră, erupție și hipotensiune arterială).

Diagnostic

Infecțiile cu *S. aureus* sunt ușor de diagnosticat prin colorație Gram și examinare microscopică a țesutului afectat:
- Culturile efectuate de rutină din materialele infectate au de obicei rezultate pozitive, chiar când infecțiile sunt localizate extravascular.
- PCR s-a folosit pentru testarea rapidă și este utilizată din ce în ce mai mult.

Sindroame clinice

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi. *S. aureus* produce o varietate de infecții cutanate caracterizate prin vezicule care conțin puroi, multe dintre ele putând fi cauzate, de asemenea, de streptococi grup A și de alte specii de streptococi. Factorii predispozanți sunt: boli cutanate (de exemplu, eczema), lezarea pielii (de exemplu, un traumatism minor), infecții și igienă personală deficitară.
- Infecțiile pot fi superficiale (de exemplu, foliculita, celulita, impetigo) sau profunde și dureroase (de exemplu, furunculul, carbunculul, hidrosadenita supurativă).
  - Carbunculul (adeseori localizat în zona inferioară a cefei) este mai sever și mai dureros ca un furuncul (infecția profundă a foliculului pilos).
  - Mastita la femeile care alăptează poate varia de la celulită superficială la abces.

Infecții musculo-scheletice. Vezi Cap. 93 pentru informații detaliate.
- *S. aureus* este cea mai frecventă cauză de osteomielită, ce apare ca rezultat atât al diseminării hematogene, cât și al extinderii directe prin contiguitate de la un focar de infecție localizat în țesutul moale (de exemplu, ulcer diabetic sau vascular).
  - *Osteomielita hematogenă* la adulți este adesea vertebrală și apare la pacienții cu endocardită, pacienții care fac hemodializă, utilizatorii de droguri injectabile sau diabetici. Pot apărea dureri lombare și febră, dar infecția poate fi și asimptomatică.

- *Abcesul epidural* este o complicaţie gravă, pacientul putând prezenta tulburări urinare, tulburări ale mersului sau durere radiculară, adăugate simptomelor de osteomielită; afectarea neurologică poate apărea în absenţa instituirii la timp a tratamentului, care adeseori necesită intervenţie chirurgicală.
- Osteomielita apărută prin extindere directă de la o infecţie de ţesut moale este sugerată de expunerea osului, un tract de drenaj fistulos, întârzierea vindecării sau scurgere purulentă continuă.

- *S. aureus* este cea mai comună cauză de *artrită septică* la nivelul articulaţiilor mature atât la adulţi, cât şi la copii. Artrita septică stafilococică la adulţi poate apărea în urma unui traumatism, a unei intervenţii chirurgicale sau a diseminării hematogene.
  - Articulaţiile cele mai afectate sunt genunchii, şoldurile, umerii şi falangele.
  - Examinarea lichidului sinovial evidenţiază > 50 000 PMP/μL şi coci gram-pozitivi în ciorchine la coloraţie Gram.
- *Piomiozita*, o infecţie a muşchilor scheletici care apare în special în zonele tropicale şi la pacienţii cu sistem imunitar compromis (de exemplu, pacienţii infectaţi cu HIV), se manifestă cu febră, edem şi durere la nivelul muşchiului implicat şi este cauzată de obicei de *S. aureus*.

Infecţiile tractului respirator

- Nou-născuţii şi sugarii pot prezenta infecţii grave caracterizate prin: febră, dispnee şi insuficienţă respiratorie; pneumotocelele (cavităţi cu pereţi subţiri care conţin aer), pneumotoraxul sau empiemul sunt complicaţii cunoscute.
- Pneumonia dobândită în comunitate urmează de obicei după o infecţie virală (de exemplu, după gripă) şi se manifestă cu febră, spută sangvinolentă, pneumotocele sau infiltrate pulmonare multiple neuniforme în câmpul pulmonar mijlociu.
- Pneumonia nazocomială apare de obicei la pacienţii intubaţi.
  - Manifestările clinice sunt asemănătoare pneumoniei de alte etiologii.
  - Pacientul produce un volum crescut de spută purulentă şi prezintă febră, infiltrate pulmonare noi şi insuficienţă respiratorie.

Bacteriene şi sepsis. Incidenţa infectării metastatice în timpul bacteriemiei a fost estimată la 31%.

- Cele mai frecvent infectate sunt: oasele, articulaţiile, rinichii şi plămânii.
- Bacteriemia cu *S. aureus* se asociază cu diabetul zaharat, infecţia cu HIV şi insuficienţa renală, crescând riscul de complicaţii.

Endocardita infecţioasă (vezi, de asemenea, Cap. 89)

S. aureus este cauza principală a endocarditei, reprezentând 25-35% dintre cazuri.

- Incidenţa este în creştere, fiind mai frecventă la consumatorii de droguri injectabile, pacienţii care fac hemodializă, pacienţii cu valve proteice sau cei cu sistem imunitar compromis.
- Rata mortalităţii variază între 20% şi 40% în pofida disponibilităţii de antibiotice eficiente.
- Cele patru localizări ale endocarditei cu *S. aureus* sunt: (1) endocardita cordului drept, care apare frecvent la consumatorii de droguri injectabile; (2)

endocardita cordului stâng pe valve native; (3) endocardita pe valve proteice; şi (4) endocardita nazocomială.

Infecţiile tractului urinar. ITU cauzate de *S. aureus* sunt rare şi sugerează diseminare hematogenă.

Infecţii legate de dispozitive proteice. În comparaţie cu stafilococi coagulazo-negativi, *S. aureus* cauzează o boală acută mai severă, cu manifestări localizate şi sisteme care au tendinţă de progresie rapidă. Tratamentul implică de obicei extragerea dispozitivului proteic.

Infecţiile cu MRSA care determină infecţii în comunitate. Deşi pielea şi ţesuturile moi sunt cel mai frecvent afectate de acest tip de stafilococi, 5-10% dintre aceste infecţii sunt invazive şi potenţial foarte grave (de exemplu, fasciita necrozantă, pneumonia necrotică, septicemia, purpura fulminans).

Boala mediată de toxine. Fiecare clasă de toxine produse de *S. aureus* determină un sindrom caracteristic.

- *Toxiinfecţia alimentară stafilococică*: rezultă prin inocularea *S. aureus* producător de toxine în alimente de către un purtător care manipulează alimentele; toxina este elaborată ulterior în alimentele care favorizează creşterea microorganismului (de exemplu, creme, salată de cartofi, carne procesată).
  - Toxina, care este stabilă la căldură, nu este distrusă chiar dacă temperatura ridicată omoară bacteriile.
  - Deoarece boala este produsă de o toxină puternică, debutul este rapid şi exploziv, apărând în 1-6 ore după ingestia alimentului contaminat.
  - Semnele şi simptomele majore sunt: greaţa şi vărsăturile, dar pot apărea şi diaree, hipotensiune arterială şi deshidratare. Febra este absentă.
  - Simptomele se ameliorează în 8-10 ore; tratamentul este de susţinere.
- *Sindromul şocului toxic (SST)*: este produs de o enterotoxină (SST nelegat de perioada menstruală) sau TSST-1 (unele cazuri nelegate de perioada menstruală şi > 90% la femeile la menstruaţie).
  - Cu toate că toxina specifică poate fi diferită, manifestările clinice sunt similare la cazurile ce apar în timpul şi la cele care apar în afara perioadei menstruale.
  - Diagnosticul se bazează pe o constelaţie de caracteristici clinice. În Tabelul 95-1 este redată definiţia cazului pentru SST stafilococică.
  - Cazurile legate de perioada menstruală debutează la 2-3 zile după instalarea menstrei.
  - Boala apare doar la pacienţii care nu au anticorpi împotriva toxinei.
- *Sindromul stafilococic al pielii opărite*: afectează cel mai frecvent nou-născuţii şi copiii. Se caracterizează prin piele fragilă, cu bule dureroase, cu pereţi groşi, pline cu lichid, continuând cu exfolierea pielii pe suprafeţe mari. Semnul Nikolski este pozitiv (presiune uşoară pe o bulă determină ruperea acesteia, rezultând denudarea pielii subiacente).

Profilaxie

Spălarea atentă a mâinilor şi procedurile de izolare adecvate previn răspândirea infecţiei cu *S. aureus*. Eliminarea stafilococilor din nazofaringele purtătorilor (de exemplu, cu mupirocin) a redus incidenţa infecţiei postchirurgicale şi frecvenţa infecţiei la pacienţii care fac hemodializă şi dializă peritoneală.

TABELUL 95-1 SINDROMUL ȘOCULUI SEPTIC CU *S. AUREUS*: DEFINIȚIA CAZULUI

1. Febră, temperatură ≥ 38,9° C (≥ 102° C)
2. Hipotensiune arterială: tensiune arterială sistolică ≤ 90 mmHg; sau hipotensiune ortostatică (scăderea ortostatică a tensiunii arteriale diastolice cu ≥ 15 mmHg, amețeli sau sincope în ortostatism).
3. Erupție maculară difuză, cu apariția descuamării la 1-2 săptămâni de la debut (inclusiv palmele și tălpile).
4. Afectare multisistemică (≥ 3 dintre următoarele):
   a. Hepatic: nivelurile bilirubinei sau ale transaminazelor de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a normalului.
   b. Hematologic: trombocitopenie (≤ 100 000/µL)
   c. Renal: nivelurile serice ale urinei sau creatininei de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a normalului.
   d. Mucoase: hipermemia mucoasei vaginale, orofaringiene sau conjunctivale.
   e. GI: vărsături sau diaree la debutul bolii.
   f. Muscular: mialgii severe sau niveluri serice ale creatin-fosfokinazei de cel puțin două ori mai mare decât valorile normale maxime.
   g. SNC: dezorientare sau alterarea stării de conștiență, dar fără semne neurologice de focar în absența febrei și a hipotensiunii arteriale.
5. Teste serologice sau alte teste negative pentru rujeolă, leptospiroză și febra pătată a munților Stâncoși, ca și hemoculturi și culturi din LCR negative pentru alte microorganisme în afară de *S. aureus*.

Sursă: M. Whaston și colab.: *Case definitions for public health surveillance.* MMWR 39:1, 1990; cu permisiune.

INFECȚII DETERMINATE DE STAFILOCOCII CUAGULAZO-NEGATICI (SCON)

Microbiologie

SCoN sunt, în general, mai puțin virulenți ca *S. aureus*, dar sunt cauze importante și frecvente ale infecțiilor dispozitivelor proteice.

- Dintre ScoN, *S. epidermidis* cauzează cel mai frecvent infecțiile. Acest microorganism este un constituent normal al florii tegumentare, orofaringiene și vaginale.
- *S. saprophyticus* produce ITU.
- *S. lugdunensis* și *S. schleiferi* sunt mai virulente decât alte specii de ScoN, cauzând infecții grave, posibil din cauza faptului că au apărut mai mulți factori de virulență cu *S. aureus* în comparație cu alte specii de ScoN.

Patogeneză

ScoN sunt adaptați pentru a cauza infecția dispozitivelor proteice deoarece produc un polizaharid extracelular (glicolix sau „noroi") care formează un biofileu pe suprafața dispozitivului, protejând bacteriile de apărarea gazdei, ca și de acțiunea antibioticelor, permițând supraviețuirea acestora.

Sindroame clinice

SCoN produc diverse infecții legate de dispozitivele medicale. Semnele infecției localizate sunt subtile, evoluția bolii este lentă, iar manifestările sistemice sunt limitate. Pot apărea febră și leucocitoză ușoară. Infecțiile care nu se asociază cu dispozitive medicale sunt rare, dar până la 5% dintre cazurile de endocardită pentru valve native sunt cauzate de SCoN în unele stadii.

Diagnostic

SCoN sunt detectaţi uşor prin metodele standard, dar deosebirea dintre infecţie şi colonizare este adeseori problematică deoarece SCoN sunt contaminaţi comuni ai hemoculturilor şi ai altor locuri de recoltare. Doar 10-25% dintre hemoculturile pozitive pentru SCoN reflectă bacteriemia adevărată.

TRATAMENT **Infecţiile stafilococice**

- Colecţiile care supurează trebuie drenate chirurgical. Apariţia MRSA care determină infecţii comunitare a sporit importanţa materialului de cultură din toate colecţiile pentru a identifica microorganismul şi pentru a-i determina sensibilitatea antimicrobiană.
- În majoritatea cazurilor de infecţie la nivelul dispozitivelor medicale, acestea trebuie îndepărtate, deşi unele infecţii cu SCoN pot fi tratate medical.
- Tratamentul antibiotic pentru infecţia cu *S. aureus* este în general de lungă durată (4-8 săptămâni), în special când hemoculturile rămân pozitive la 48-96 de ore după iniţierea terapiei, dacă infecţia a fost dobândită în comunitate, dacă focarul de infecţie nu este îndepărtat sau dacă apar complicaţii cutanate sau embolice. În cazul pacienţilor cu sistem imunitar competent, pentru care se preconizează un tratament de scurtă durată, este obligatorie efectuarea unei ecocardiograme transesofagiene pentru a exclude endocardita.
- Tratamentul antibiotic pentru infecţiile stafilococice grave este sintetizat în Tabelul 95-2.
  - Antibioticele β-lactamice rezistente la penicilinoză, de exemplu, nafcilină, oxacilină şi cefalosporinele, sunt foarte eficiente împotriva tulpinilor rezistente la penicilină.
  - Incidenţa MRSA este crescută în spitale şi au fost descrise şi tulpini rezistente total sau parţial la vancomicină. În general, vancomicina este un bactericid mai puţin fiabil faţă de β-lactami şi trebuie utilizat doar când este absolut indicată.
  - Dintre agenţii antistafilococici nou introduşi, daptomicina este bactericidă, dar nu este eficientă în infecţiile pulmonare; quinupristina/dalfopristina este în mod tipic bactericidă, dar este doar bacteriostatică împotriva microorganismelor rezistente la eritromicină sau clindamicină; linezolidul este bacteriostatic şi prezintă biodisponibilitate după administrarea orală sau parenterală; televancinul – un derivat al vancomicinei – este activ împotriva tulpinilor cu sensibilitate redusă la vancomicină (VISA). Tigeciclina, un analog al minociclinei cu spectru larg de acţiune – este bacteriostatic împotriva MRSA.
    - Alte alternative sunt chinolonele, dar rezistenţa la aceste medicamente este în creştere, în special în cazul tulpinilor MRSA.
    - Trimetroprim-sulfametaconazol (TMP-SMX) şi minociclina au fost utilizate cu succes în tratamentul infecţiilor cu MRSA în cazurile de toxicitate sau intoleranţă la vancomicină.
    - Deşi s-au folosit şi combinaţii de medicamente (de exemplu, rifampicină, aminoglicozide, acid fusidic), studiile clinice au demonstrat beneficii terapeutice.

Consideraţii speciale pentru tratament:

- *Infecţiile necomplicate ale pielii şi ale ţesuturilor moi*: de obicei, se folosesc antibiotice cu administrare p.o.

TABELUL 95-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC PENTRU INFECȚIILE STAFILOCOCICE[a]

Sensibilitatea/rezistența microorganismului	Medicamentul de elecție	Alternativă(e)	Comentarii
Tratament parenteral pentru infecții grave			
Sensibil la penicilină	Penicilină G (4 mU la 4 ore)	Nafcilină sau oxacilină (2 g la 4 ore), cefazolină (2 g la 8 ore[b])	Mai puțin de 5% dintre microorganisme sunt sensibile la penicilină.
Sensibil la meticilină	Nafcilină sau oxacilină (2 g la 4 ore)	Cefazolin (2 g la 8 ore[b]), vancomicină (15-20 mg/kg corp la 8-12 ore[b])	Pacienții alergici la penicilină pot fi tratați cu cefalosporină dacă alergia nu implică o reacție anafilactică sau accelerată; desenibilizarea la β-lactami este indicată în cazuri selectate de infecție gravă când este necesară activitate bactericidă maximă (de exemplu, endocardită pe valve proteice[d]). β-lactamaza tip A hidrolizează rapid cefazolina, reducându-i activitatea în endocardită. Vancomicina este o opțiune mai puțin eficientă.
Rezistent la meticilină	Vancomicină (15-20 mg/kg corp la 8-12 ore[b])	Daptomicină (6 mg/kg corp pe zi[b,c]) pentru bacteriemie, endocardită și infecții cutanate complicate; 400 mg la 12 ore pentru infecțiile cutanata necomplicate); quinupristină/dalfopristină (7,5 mg/kg corp la 8 ore)	Este necesară testarea sensibilității înainte de a folosi un medicament alternativ. Antibioticele adjuvante (care trebuie utilizate doar în combinație cu alți agenți antimicrobieni) includ: gentamicină (1 mg/kg corp la 8 ore[b]), rifampicină (300 mg p.o. la 8 ore) și acidul fusidic (500 mg la 8 ore). Pentru anumite infecții grave, se utilizează daptomicină în doze mari. Quinupristina/dalfopristina este bactericidă pe tulpinile meticilion-rezistente, cu excepția cazului în care tulpina este rezistentă la eritromicină sau clindamicină. În multe cazuri, eficacitatea terapiei adjuvante nu este bine stabilită. Atât linezolidul, cât și quinupristina/dalfopristina au avut in vitro activitate împotriva majorității tulpinilor VISA și VRSA. Vezi nota de subsol pentru tratamentul endocarditei pe valve proteice[d].
Rezistent la meticilină, cu rezistență completă sau parțială la vancomicină[e]	Incert	La fel ca la tulpinile rezistente la meticilină; se verifică sensibilitatea la antibiotic	La fel ca la tulpinile rezistente la meticilină; se verifică sensibilitatea la antibiotic

Nu se cunoaște încă (terapie empirică)	Vancomicină (15-20 mg/kg corp la 8-12 ore[b])	–	Tratamentul empiric se administrează când nu este cunoscută sensibilitatea microorganismului. Vancomicina asociată sau nu cu un aminoglicozid se recomandă pentru suspiciunea de infecție comunitară sau nasocomială cu *S. aureus* din cauza frecvenței crescute în comunitate a tulpinilor rezistente la meticilină.
Tratament oral pentru infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi			
Sensibil la meticilină	Dicloxacilină (500 mg la 6 ore), cefalexină (500 mg la 6 ore)	Minociclină sau doxaciclină (100 mg la 12 ore[b]), TMP-SMX (1-2 tablete DS la 12 ore), clindamicină (300-450 mg/kg corp la 8 ore)	Este important să se cunoască sensibilitatea microorganismului la antibiotic într-o anumită zonă geografică. Trebuie efectuate culturi din toate secrețiile.
Rezistent la meticilină	Clindamicină (300-450 mg/kg corp la 8 ore), TMP-SMX (1-2 tablete DS la 12 ore), minociclină sau doxaciclină (100 mg la 12 ore[b]), limzolid (400-600 mg la 12 ore)		Este important să se cunoască sensibilitatea microorganismului la antibiotic într-o anumită zonă geografică. Trebuie efectuate culturi din toate secrețiile.

[a] Doza recomandă este pentru adulți cu funcție normală renală și hepatică.

[b] Doza trebuie ajustată pentru pacienții cu clearence la creatină redus.

[c] Daptomicina nu se administrează în caz de pneumonie.

[d] Pentru tratamentul endocarditei pe valve proteice, se recomandă asocierea de gentamicină (1 mg/kg corp la 8 ore) și rimfampicină (300 mg p.o. la 8 ore), cu ajustarea dozei de gentamicină dacă rata clearence-ului la creatinină este scăzută.

[e] Au fost raportate cazuri de infecții clinice cu *S. aureus* rezistent la vancomicină.

Abrevieri: TMP-SMX, trimetroprim-sulfmetoxazol; DS, tabletă forte; VISA, *S. aureus* rezistent parțial la vancomicină; VRSA, *S. aureus* rezistent complet la vancomicină.

Sursă: modificat după F. D. Lowi: *N Engl J Med* 339:520, 1998 (© 1998 Massachusetts Medical Society) și D. L. Stevens și colab.: *Clin Infect DIS*, 41:1373, 2006, și *Med Lett* 48:134, 2006.

- *Endocardita pe valve native*: pentru stafilococii aurii sensibili la meticilină, se recomandă un antibiotic β-lactamic, iar pentru MRSA se recomandă vancomicina (1 g la 12 ore). Tratamentul trebuie continuat 4-6 săptămâni.
- *Endocardita pe valve proteice*: la antibiotice, se asociază intervenția chirurgicală. Se recomandă un β-lactam (sau vancomicinaăă dacă este vorba de MRSA) asociat cu gentamicină și rifampicină.
- *Osteomielita hematogenă sau artrita septică*: pentru copii, se recomandă ca tratamentul să dureze 4 săptămâni, dar la adulți antibioticul trebuie administrat mai mult timp. Infecția articulară necesită aspirație sau artroscopii repetate pentru a preveni lezarea cauzată de celulele inflamatorii.
- *Osteomielita cronică*: în majoritatea cazurilor, în plus față de antibioterapie – este necesară debridarea chirurgicală.
- *Infecția pe articulații protezate*: s-a folosit cu succes combinația ciprofloxacină plus rifampicină, în special când proteza nu a putut fi îndepărtată.
- *SST*: tratamentul de susținere, îndepărtarea tampoanelor și debridarea focarului infecțios sunt cele mai importante manevre. Rolul antibioticelor este mai puțin clar, dar se recomandă combinația clindamicină/o penicilină semisintetică.
  - Clindamicina se recomandă pentru că este un inhibitor al sintezei proteice și s-a demonstrat că, in vitro, scade sinteza de toxine; eficacitatea ei in vivo este mai puțin clară.
  - Pot fi utile și imunoglobulinele i.v.

Pentru mai multe informații, vezi Lowy F. D.: Staphylococcal Infections, cap. 135, p. 1160, în HPIM-18.

CAPITOLUL 96

Infecțiile streptococice/ enterococice, difteria și alte infecții cauzate de *Corynebacterium* și specii înrudite

INFECȚIILE STREPTOCOCICE ȘI ENTEROCOCICE

MICROBIOLOGIE

Streptococii și enterococii sunt coci Gram-pozitivi care formează lanțuri când cresc în medii lichide.

- Când sunt cultivați pe medii de sânge cu agar, pot apărea trei pattern-uri hemolitice.
  - α-hemoliza duce la o hemoliză parțială, imprimând o tentă verzuie pe mediile cu agar. Acești streptococci includ *S. pneumoniae* și streptococii viridans.

- β-hemoliza constă în hemoliza completă în jurul coloniei bacteriene. Din această categorie fac parte streptococii aparținând grupurilor Lancefield A, B, C și G. Clasificarea Lancefield se bazează pe antigenele hidrocarbonate din peretele celular bacterian.
- γ-hemoliza descrie absența activității hemolitice și este tipică pentru enterococi, streptococi grup D non enterococici și streptococi anaerobi.

- Streptococii și enterococii colonizează tracturile respirator, GI și genito-urinar ca parte a florei normale. Câteva dintre aceste specii sunt, de asemenea, importante cauze de afecțiuni la om.

STREPTOCOCII GRUP A (SGA)

Epidemiologie și patogeneză

SGA (*S. pyogenes*) cauzează infecții supurative și se asociază cu sindroame postinfecțioase de tipul reumatismului articular acut (RAA) și glomerulonefritei poststreptococice (GNPS).

- Până la 20% dintre persoane prezintă colonizare faringiană asimptomatică cu SGA.
  - Faringita cauzată de SAG este una dintre cele mai frecvente infecții bacteriene în copilărie.
  - 20-40% dintre toate cazurile de faringită exsudativă la copiii cu vârsta > 3 ani sunt determinate de SAG.
- Incidența infecțiilor determinate de SAG este de zece ori mai mare în țările slab dezvoltate comparativ cu cele industrializate. Pe tot globul, SAG contribuie la aproximatiov 500 000 de decese anual.
- Proteina majoră de suprafață (proteina M) și capsula polizaharidică cu acid hialuronic conferă SAG rezistență la fagocitoză și distrugere.
- SAG produc un număr mare de componente extracelulare care au un rol important în toxicitatea locală și sistemică; printre acestea se numără: streptolizinele S și O, streptokinazele, AND-azele și exotoxinele pirogene (care produc rash-ul din scarlatină și contribuie la patogeneza sindromului șocului toxic și a fasciitei necrozante).
- Calea de răspândire este de obicei prin picături respiratorii, deși sunt bine descrise și alte mecanisme.

Manifestări clinice

Faringita După perioada de incubație de 1-4 zile, pacientul prezintă dureri în gât, febră, frisoane, stare de rău și manifestări gastrointestinale.

- Examenul fizic evidențiază mucoasă faringiană intens hiperemică și edemațiată, exsudat purulent la nivelul peretelui posterior al faringelui și al pilierilor amigdalieni, și adenopatie cervicală anterioară dureroasă.
- Dacă pacientul prezintă coriză, răgușeală, conjunctivită sau ulcerații mucoase, diagnosticul cel mai probabil este faringita virală.
- Cultura din exsudatul faringian este metoda standard pentru diagnostic.
  - Latex aglutinarea sau testele imunologice enzimatice au o specificitate mai înaltă (peste 95%) și pot stabili un diagnostic rapid și definitiv.
  - Având în vedere sensibilitatea variabilă (55-90%), un test de diagnostic rapid negativ trebuie confirmat cu o cultură faringiană.

TABELUL 96-1 TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU STREPTOCOCI GRUP A

Infecție	Tratament[a]
Faringită	Benzatin-penicilină G, 1,2 milioane de unități, i.m.; sau penicilină V, 250 mg p.o. × 3/zi sau 500 mg p.o. × 2/zi, 10 zile (Copii < 27 kg: benzatin-penicilină G, 600 000 de unități, i.m.; sau penicilină V, 250 mg p.o. × 2-3/zi, 10 zile
Impetigo	Același ca la faringită
Erizipel/celulită	Sever: penicilină G, 1-2 milioane de unități i.v.la 4 ore Ușor spre moderat: procain-penicilină, 1,2 milioane de unități, i.m. x 2/zi
Fasciită necrozantă/miozită	Debridare chirurgicală plus penicilină G, 2-4 milioane de unități i.v.la 4 ore; plus clindamicină 600-900 mg la 8 ore
Pneumonie/empiem	Penicilină G, 2-4 milioane de unități i.v.la 4 ore; plus drenajul empiemului
Sindromul șocului septic streptococic	Penicilină G, 2-4 milioane de unități i.v.la 4 ore; plus clindamicinăb 600-900 mg la 8 ore; plus imunoglobulineb i.v., 2 g/kgcorp într-o singură zonă

[a] Alergie la penicilină: o cefalosporină de prima generația, de exemplu cefalexină sau cefadroxil, poate înlocui penicilina în cazul alergiei dacă natura acesteia nu este de tipul reacției de sensibilitate imediată (anafilaxie sau urticarie) sau al altor manifestări potențial amenințătoare pentru viață (de exemplu, rash sever sau febră). Agenții alternativi pentru terapia orală sunt eritromicina (10 mg/kgcorp p.o. x 4/zi până la maximum 250 mg per doză) și azitromicina (5 zile de tratament cu o doză de 12 mg/kgcorp o dată pe zi, până la maximum 500 mg/zi). Vancomicina este o alternativă pentru terapia parenterală.

[b] Nu s-a demonstrat eficacitatea, dar tratamentul este recomandat de unii specialiști.

TRATAMENT Faringita SAG

- Vezi Tabelul 96-1 pentru recomandările de tratament.
  - Scopul tratamentului este de a preveni complicațiile supurative (de exemplu, limfadenita, abcesele, sinuzita, bacteriemia, pneumonia) și RAA; tratamentul nu pare să reducă durata simptomelor sau să prevină GNPS.
  - Nu se recomandă efectuarea de rutină a culturilor de control după tratament.
- De obicei, nu este necesar tratament pentru purtătorii de SAG asimptomatici; totuși, când pacientul reprezintă o potențială sursă de infecție pentru alte persoane (de exemplu, personalul medical), se administrează penicilină V (500 mg p.o. x 4/zi, 10 zile) cu rifampicină (600 mg p.o. x 2, în ultimele 4 zile.

Scarlatina Scarlatina reprezintă o infecție streptococică – în special faringiană – însoțită de un rash caracteristic. În ultimii ani, scarlatina a devenit mai puțin frecventă.

- Rash-ul apare în mod tipic în primele 2 zile de boală, în partea superioară a trunchiului, apoi cuprinde extremitățile, dar menajează palmele și plantele. Rash-ul conferă pielii aspectul, caracteristic la pipăit, de „șmirghel".
- Semnele asociate includ: limba zmeurie (papile mărite pe o limbă încărcată) și liniile lui Pastia (accentuarea rash-ului la nivelul plicilor tegumentare).
- Rash-ul diminuează în 6-9 zile, și este urmat de descuamarea palmelor și a plantelor.

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi Vezi Cap. 99 pentru mai multe informații despre manifestările clinice și tratament.

- *Impetigo*: infecție superficială a pielii, impetigo apare mai frecvent la copiii mici în timpul lunilor mai călduroase sau la cei care trăies în climat cald și în condiții igienice precare.
  - Leziunile papulare roșii se transformă în pustule care, în final, capătă aspect caracteristic de cruste „în fagure de miere"; afectează de obicei fața, în special în jurul nasului și al gurii, și picioarele. De obicei, pacienții sunt afebrili.
  - Impetigo determinat de SGA se asociază cu GNPS.
  - Pentru tratament, vezi Tabelul 96-1. Având în vedere că a crescut numărul cazurilor de impetigo determinat de *Staphylococcus aureus*, tratamentul antibiotic empiric trebuie să acopere atât SGA, cât și *S. aureus*.
    - Astfel, se utilizează dicloxacilina sau cefaloxina (250 mg p.o. x 4/zi, 10 zile).
    - Unguentul cu mupirocină este, de asemenea, eficient.
- *Celulita*: celulita SGA apare în locurile anatomice în care drenajul limfatic normal a fost întrerupt (de exemplu, din cauza unei intervenții chirurgicale sau a unei celulite anterioare). Microorganismul poate pătrunde printr-o breșă în bariera dermică, situată la o anumită distanță de localizarea celulitei.
  - SGA pot cauza dezvoltarea rapidă a infecției plăgii chirurgicale, cu apariția unui exsudat subțire.
  - *Erizipelul* este o formă de celulită caracterizat prin durere, febră și debut acut al unei tumefieri de un roșu aprins, bine delimitată de pielea normală din jur.
    - De obicei, sunt implicate regiunea malară a feței și extremitățile inferioare; este cauzat aproape întotdeauna de SGA.
    - Pielea are frecvent aspectul de „coajă de portocală", iar la 2-3 zile după debut pot apărea bule sau pustule.
  - Pentru tratamentul erizipelului sau al celulitei, cunoscute ca fiind determinate de SGA, vezi Tabelul 96-1; tratamentul empiric trebuie direcționat pe SGA și *S. aureus*.
- Fasciita necrozantă: vezi Cap. 93 pentru detalii. SGA cauzează aproximativ 60% dintre cazurile de fasciită necrozantă. Pentru tratament, vezi Tabelul 96-1.

Pneumonia și empiemul SGA este o cauză ocazională de pneumonie la pacienții anterior sănătoși.

- Pacienții prezintă durere pleuritică, febră, frisoane și dispnee; aproximativ 50% dintre pacienți prezintă asociat efuziune pleurală care – spre deosebire de efuziunile parapneumonice sterile din pneumonia pneumococică – sunt aproape întotdeauna infectate și de aceea trebuie drenate precoce pentru a evita închistarea.
- Pentru tratament, vezi Tabelul 96-1.

TABELUL 96-2 DEFINIȚIE DE CAZ PROPUSĂ PENTRU SINDROMUL ȘOCULUI TOXIC STREPTOCOCIC[a]

I. Izolarea streptococilor grup A (*S. pyogenes*)
  A. Din zone normal sterile
  B. Din zone nesterile
II. Semne clinice de severitate
  A. Hipotensiune arterială *și*
  B. Două sau mai multe dintre următoarele semne:
    1. Insuficiență renală
    2. Coagulopatie
    3. Afectare hepatică
    4. Sindromul detresei respiratorii a adultului
    5. Erupție maculară eritematoasă generalizată, care se poate descuama
    6. Necroza țesuturilor moi, inclusiv fasciita necrozantă, miozita sau cangrena

[a] Îndeplinirea criteriilor de boală IA, IIA și IIB denumește cazul *sigur*. Îndeplinirea criteriilor de boală IB, IIA și IIB denumește cazul *probabil* dacă nu s-a identificat o altă etiologie.
Sursă: modificat după Working Group on Severe Streptococcal Infections, JAMA 269:390, 1993.

Bacteriemia În majoritatea cazurilor de bacteriemie cu SGA, focarul este ușor identificabil. Bacteriemia apare ocazional în celulită și mai frecvent la pacienții cu fasciită necrozantă.

- Bacteriemia fără sursă identificabilă trebuie să ridice suspiciunea de endocardită, abces ocult sau osteomielită.

Sindromul șocului toxic Spre deosebire de pacienții cu SST cauzat de *S. aureus*, cei cu SST streptococic nu prezintă rash, dar au bacteriemie și infecție de țesuturi moi (celulită, fasciită necrozantă sau miozită).

- În Tabelul 96-2 este prezentată definiția de caz propusă pentru SST streptococic.
- Rata mortalității pentru SST streptococic este de aproximativ 30%, cele mai multe decese fiind cauzate de șoc și insuficiență respiratorie.
- Pentru tratament, vezi Tabelul 96-1.

Profilaxie

Deși contactele domiciliare ale pacienților cu infecție SGA invazivă au un risc crescut de infectare, rata de atac este suficient de scăzută astfel încât profilaxia antibiotică nu se recomandă în mod obișnuit.

STREPTOCOCII DE GRUP C ȘI G

- Streptococii de grup C și G determină infecții similare celor produse de SGA incluzând celulită, bacteriemie (în special la pacienții vârstnici sau cronici), pneumonie și infecții ale țesuturilor moi.
- Tulpinile care formează colonii mici (< 0,5 mm) pe sânge agar sunt în general produse de grupul *S. milleri (S. intermedius, S. anginosus)*; streptococii C și G grupați în colonii mari sunt astăzi considerați o specie unică (*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*).

- Tratamentul este acelaşi ca pentru sindroamele similare produse de SGA.
  - Deşi nu s-a dovedit superioară, adăugarea de gentamicină (1 mg/kg corp i.v. la 8 ore) este recomandată de unii specialişti pentru endocardita sau artrita septică produse de streptococii de grup C sau G din cauza răspunsului clinic slab la penicilină administrată singură.
  - Pentru vindecare, pacienţii cu infecţie articulară necesită aspiraţii repetate sau drenaj deschis.

STREPTOCOCII DE GRUP B (SGB)

- SGB reprezintă cauza majoră a meningitei şi a septicemiei la nou-născuţi şi o cauză comună a febrei perinatale la femei.
  - Aproximativ 50% dintre copiii născuţi pe cale vaginală de mame purtătoare colonizate cu SGB (5-40% dintre femei), dar doar 1-2% dezvoltă infecţie.
  - În cazul colonizării materne, riscul de infecţie neonatală cu SGB este crescut în cazul naşterii premature sau al rupturii premature de membrane (> 24 de ore înainte de naştere), al travaliului prelungit, al febrei materne sau al corioamniotitei.
- Screeningul prenatal extins pentru SGB au redus incidenţa infecţiei neonatale la 0,8 cazuri la 1 000 de nou-născuţi vii; în prezent, adulţii prezintă un număr mai mare de infecţii invazive cu SGB comparativ cu nou-născuţii.

Infecţiile neonatale

- *Infecţiile cu debut precoce* apar în prima săptămână de viaţă (vârsta medie, 20 de ore). Infecţia este dobândită în timpul naşterii de la microorganismele care colonizează tractul genital al mamei.
  - Nou-născutul prezintă semne de detresă respiratorie, letargie şi hipotensiune arterială.
  - Bacteriemia apare în aproximativ 100% dintre cazuri, pneumonia la o treime şi meningita în aceeaşi proporţie.
- *Infecţiile cu debut tardiv* apar la sugari cu vârsta cuprinsă între o săptămână şi 3 luni (vârsta medie, 3-4 săptămâni). Microorganismul poate fi dobândit în timpul naşterii sau mai târziu, prin contactul cu o sursă colonizată.
  - Meningita este manifestarea cea mai frecventă.
  - Sugarii prezintă letargie, febră, stare de iritabilitate, refuzul alimentaţiei şi, ocazional, convulsii.

TRATAMENT **Infecţiile neonatale cu SGB**

- Penicilina este medicamentul de elecţie pentru infecţiile cu SGB.
  - Tratamentul empiric pentru suspiciunea de septicemie bacteriană constă în ampicilină şi gentamicină, în timp ce se aşteaptă rezultatele culturilor.
  - Mulţi medici continuă să administreze gentamicină până la ameliorarea stării pacientului.

Profilaxie

Identificarea mamelor cu risc crescut şi administrarea profilactică de ampicilină sau penicilină în timpul travaliului reduc riscul de infecţie neonatală.

- În prezent, se recomandă screeningul matern pentru colonizare anogenitală cu SGB între săptămânile 35-37 de sarcină.

- Femeile care au născut un copil cu infecţie SGB, care au istoric de bacteriurie cu SGB în timpul sarcinii sau cele la care nu s-au efectuat culturi, dar care au unul dintre factorii de risc menţionaţi mai sus trebuie să primească profilaxie intrapartum (de obicei, 5 milioane de unităţi de penicilină G, urmat de 2,5 milioane la 4 ore, până la naştere).
  - Cefazolina se administrează femeilor alergice la penicilină care au un risc scăzut de anafilaxie.
  - Dacă mama are risc de anafilaxie şi izolatul SGB este cunoscut ca sensibil, se poate folosi clindamicina sau eritromicina; în caz contrar, se poate administra vancomicină.

Infecţiile la adulţi

Majoritatea infecţiilor cu SGB la adulţi sunt legate de sarcină şi de naştere. Alte infecţii cu SGB apar la pacienţii vâstnici, în special la cei cu afecţiuni subiacente (de exemplu, diabet zaharat sau cancer).

- Cele mai frecvente infecţii cu SGB sunt: celulita, infecţia ţesuturilor moi, infecţiile de tract urinar (ITU), pneumonia, endocardita şi artrita septică.
- Ca tratament, se recomandă penicilina (12 milioane de unităţi pe zi pentru infecţiile localizate şi 18-24 milioane de unităţi pe zi pentru endocardită sau meningită, în doze divizate). Vancomicina este o alternativă acceptabilă pentru pacienţii alergici la penicilină.
- Recăderea sau recidiva infecţiei apare la aproximativ 4% dintre cazuri.

STREPTOCOCII DE GRUP D NONENTEROCOCICI

Cei mai importanţi streptococi de grup D nonenterococici care cauzează infecţii la om sunt: *S. gallolyticus*, *S. pasteurianus*, *S. infantarius* şi *S. lutetiensis* (clasificaţi anterior împreună ca *S. bovis*).

- Aceste microorganisme sunt asociate cu neoplasme GI şi alte afecţiuni intestinale, care au fost găsite la ≥ 60% dintre pacienţii cu endocardită determinată de streptococi grup D.
- Cu excepţia endocarditei enterococice, endocardita determinată de streptococii grup D poate fi tratată eficient cu penicilină.

STREPTOCOCII VIRIDANS

- Majoritatea streptococilor viridans fac parte din flora orală normală, care populează dinţii şi gingiile. Traumatismele minore (de exemplu, periajul dentar sau folosirea aţei dentare) pot cauza bacteriemie tranzitorie.
- Streptococii viridans au predilecţia de a determina endocardită. Mai mult, fac parte adesea din flora mixtă care determină infecţia sinusurilor şi abcesele cerebrale sau hepatice.
- Bacteriemia este frecventă la pacienţii neutropenici, care pot prezenta sindrom septic cu febră înaltă şi şoc. La aceşti pacienţi, factorii de risc sunt: chimioterapia cu doze înalte de citozină arabinozidă, tratament anterior cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) sau o fluorochinolonă, mucozită sau tratament cu antiacide sau antagonişti histaminici.
- Grupul *S. milleri* (care include *S. intermedius*, *S. anginosus* şi *S. constellatus*) diferă de alţi streptococi viridans atât ca pattern hemolitic (adică pot fi α-, β- sau γ-hemolitic), cât şi ca sindroame clinice. Aceste microorganisme cauzează de obicei infecţii supurative, în special abcese cerebrale şi viscerale,

ca şi infecţii ale tractului respirator (pneumonie, empiem şi abcese pulmonare).

- Pacienţii neutropenici trebuie trataţi cu vancomicină în timp ce se aşteaptă rezultatele testării sensibilităţii; ceilalţi pacienţi sunt trataţi cu penicilină.

SPECIILE *ABIOTROPHIA* ŞI *GRANULICATELLA* (STREPTOCOCI CU CARACTER NUTRIŢIONAL DIFERIT)

- Microorganismele numite în trecut streptococi cu caracter nutriţional diferit sunt astăzi clasificaţi ca *Abiotrophia defectiva* şi trei specii din genul *Granulicatella*. Aceste microorganisme pretenţioase necesită medii îmbogăţite (de exemplu, cu vitamina B_6) pentru a creşte.
- Aceste microorganisme sunt frecvent asociate cu eşecul tratamentului şi recăderile în cazurile de endocardită comparativ cu streptococii viridans. De aceea, trebuie adăugată gentamicina (1 mg/kgcorp la 8 ore) la schema cu penicilină.

INFECŢIILE ENTEROCOCICE

Microbiologie

Enterococii sunt coci Gram-pozitivi care sunt observaţi ca celule singulare, diplococi sau lanţuri scurte.

- Enterococii au multe caracteristici morfologice şi fenotipice similare cu streptococii şi, de aceea, au fost clasificaţi anterior ca fiind streptococi.
- În general, enterococii nu produc hemoliză când sunt cultivaţi pe sânge agar.
- Enterococii sunt intrinsec rezistenţi la o varietate de antibiotice folosite frecvent. *E. faecium* este cea mai rezistentă specie, cu peste 80% dintre izolate (în SUA) rezistente la vancomicină (VRE) şi peste 90% rezistente la ampicilină. Spre deosebire de acesta, doar aproximativ 7% dintre izolatele de *E. faecalis* sunt rezistente la vancomicină şi 4%, la ampicilină.

Epidemiologie

Cu toate că au fost identificate 18 specii de enterococi patogeni pentru om, *E. faecium* şi *E. faecalis* cauzează majoritate infecţiilor enterococice.

- Enterococii reprezintă a doua cauză de infecţie nosocomială (după stafilococi), cu un număr aproape egal de cazuri cauzate de *E. faecium* şi *E. faecalis*
- Colonizarea cu VRE (spre deosebire de tulpinile sensibile la antibiotice) predispune la infecţie enterococică. Factorii de risc pentru colonizarea VRE includ: spitalizarea prelungită; administrarea de antibiotice pe durată lungă;spitalizarea în facilităţi de îngrijire pe termen lung, secţii de chirurgie şi/sau terapie intensivă; transplantul de organe; insuficienţa renală; scor APACHE înalt; şi proximitatea fizică cu un pacient colonizat cu VRE.

Manifestări clinice

Enterococii cauzează ITU, în special la pacienţii care au fost supuşi intervenţiilor instrumentare pe tractul urinar; prostatită cronică; bacteriemie legată de catetere intravasculare; endocardită bacteriană pe valve native sau protetice (de obicei, cu prezentare subclinică); meningită, în special la pacienţii care au suferit o intervenţie neurochirurgicală; infecţii de ţesuturi moi, în special implicând plăgi chirurgicale; şi infecţii neonatale. De asemenea, aceste microorganism pot fi component ale infecţiilor intrabdominale mixte.

TRATAMENT **Infecțiile enterococice**

- Având în vedere rata de vindecare scăzută cu antibiotice β-lactamice administrate ca monoterapie, se recomandă tratament combinat (antibiotic β-lactamic plus gentamicină sau streptomicină) pentru infecțiile enterococice grave. Rezistența crescută la aminoglicozide (concentrația minimă inhibitorie > 500 și > 2 000 μg/mL pentru gentamicină și, respectiv, streptomicină) anulează sinergismul obținut altfel prin adăugarea unui aminoglicozid la un agent activ pe peretele celular. Acest fenotip trebuie evaluat în izolate obținute din infecții grave.
- Pentru izolatele de *E. faecium* rezistente la ampicilină:
  - Pot fi utilizate daptomicina, quinipristina/dalfopristina sau linezolid plus un alt agent activ (doxiciclină cu rifampicină, tigeciclină sau o fluorochinolonă).
  - Dacă se folosește daptomicina și este demonstrat un nivel înalt de rezistență, trebuie adăugat un aminoglicozid.
- Dacă există rezistență înaltă la aminoglicozide, trebuie utilizați alți doi agenți activi.

INFECȚII CAUZATE DE *CORYNEBACTERIUM* ȘI ALTE SPECII ÎNRUDITE

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

Microbiologie

C. diphtheriae, agentul etiologic al infecției nazofaringiene și cutanate numită difterie, este un bacil cu aspect de măciucă, Gram-pozitiv, fără capsulă, imobil și nesporulat.

- Este frecvent dispus în mănunchiuri (asemănătoare literelor chinezești) sau în linii paralele (palisade) când este cultivat.
- Unele tulpini produc toxina difterică, ce poate cauza miocardită, polinevrită și alte afecțiuni toxice sistemice, și se asociază cu formarea de pseudomembrane la nivelul faringelui în infecțiile respiratorii.

Epidemiologie și patogeneză

Ca rezultat al vaccinării de rutină, în SUA sunt diagnosticate pe an doar câteva cazuri noi de difterie.

- În țările slab dezvoltate din Africa și Asia continuă să apară epidemii semnificative; pe plan mondial, în anul 2008 erau aproximativ 7 000 de cazuri, iar în 2004 s-au înregistrat 5 000 de decese cauzate de difterie.
- *C. diphtheriae* se transmite via aerosoli, în primul rând prin contact apropiat.
- Toxina difterică – factorul primar de virulență – inhibă ireversibil sinteza proteică, cauzând astfel moartea celulară.

Manifestări clinice

- *Difteria respiratorie*: infecția tractului respirator superior cauzată de *C. diphtheriae* are în mod tipic o perioadă de incubație de 2-5 zile și se diagnostichează pe baza manifestărilor clinice: dureri în gât, subfebrilitate și pseudomembrane prezente la nivelul amigdalelor, al faringelui sau al cavității nazale.

- Spre deosebire de faringita produsă de SGA, pseudomembranele din difterie sunt foarte aderente; dacă se încearcă detașarea lor, apare sângerarea.
- Pot să apară o tumefacție masivă a amigdalelor și difteria cu „gât de taur" din cauza edemului submandibular și paratraheal, care se asociază cu respirație fetidă, voce groasă și stridor.
- Obstrucția tractului respirator din cauza edemului și a pseudomembranelor poate fi fatală.
- Manifestările neurologice pot să apară în primele 2 săptămâni de boală, începând cu disfagia și disartria nazală, și progresând către afectarea nervilor cranieni (de exemplu, slăbiciunea limbii, parestezii faciale, tulburări de vedere din cauza paraliziei mușchilor ciliari).
  - Câteva săptămâni mai târziu poate să apară o polinevrită senzorio-motorie cu disfuncție autonomă importantă (incluziv hipotensiune arterială).
  - Pacienții care supraviețuiesc fazei acute prezintă ameliorare treptată.

- **Difteria cutanată**: această dermatoză variabilă se caracterizează în general prin leziuni ulcerative cu aspect perforat, acoperite de cruste sau pseudomembrane necrotice. Pacientul se prezintă la medic din cauza acestor ulcerații care nu se vindecă sau se măresc; rareori, leziunile depășesc 5 cm în diametru.

Diagnostic

Diagnosticul definitiv se bazează pe caracteristicile clinice și detectarea *C. diphtheriae* sau a *C. ulcerans* toxicogenică (prin izolare sau examen histologic) în leziunile locale.

- Trebuie anunțat laboratorul când se suspectează difteria, astfel încât să se asigure medii selective de cultivare.
- În SUA, difteria respiratorie este o afecțiune cu anunțare obligatorie, spre deosebire de difteria cutanată.

TRATAMENT Difteria

- Antitoxina difterică este cel mai important component al tratamentului și trebuie administrată cât mai repede posibil. Pentru mai multe informații, vezi *www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/diphteria/dat/dat-main.htm.*
- Tratamentul antibiotic este administrat 14 zile pentru a preveni transmiterea la contacți. Opțiunile de tratament sunt: (1) procain-penicilina G (600 000 U i.m. la 12 ore la adulți; 12 000-25 000 U/kgcorp i.m. la 12 ore, la copii) până când pacientul poate lua penicilină V p.o. (125-250 mg x 4/zi); sau (2) eritromicină (500 mg i.v. la 6 ore la adulți; 40-50 mg/kgcorp/zi i.v. în 2-4 doze divizate, la copii) până când pacientul poate lua eritromicină p.o. (500 mg x 4/zi).
  - Rifampicina și clindamicina sunt alte opțiuni pentru pacienții care nu tolerează penicilina sau eritromicina.
  - Distrugerea bacilului difteric trebuie dovedită prin culturi negative din probe luate după 24 de ore și după 14 zile de la terminarea tratamentului antibiotic. Dacă microorganismul nu este eradicat după 2 săptămâni

de tratament, pacientul trebuie să mai primească încă 10 zile de tratament şi apoi se face din nou o cultură.

- De asemenea, trebuie instituite izolarea respiratorie şi monitorizarea atentă a funcţiei cardiace şi respiratorii.

Prognostic

Factorii de risc pentru deces includ: un interval lung între debutul bolii şi administrarea de antitoxină; difteria cu „gât de taur"; miocardita cu tahicardie ventriculară; fibrilaţia atrială; blocul cardiac complet; vârsta > 60 de ani sau < 6 luni; alcoolismul; elongaţia extensivă a pseudomembranelor; şi implicarea laringelui, a traheei sau a bronhiilor.

Profilaxie

Vaccinul DTaP (anatoxină difterică şi tetanică şi vaccin antipertussis acelular adsorbit) se recomandă pentru imunizarea primară a copiilor până la vârsta de 7 ani; Tdap (anatoxină tetanică, anatoxină difterică redusă şi vaccin antipertussis acelular) se recomandă ca rapel la copii cu vârsta între 11-12 ani şi vaccinare de completare (catch-up) pentru copiii cu vârsta de 7-10 ani şi 13-18 ani.

- Td (anatoxină difterică şi tetanică) se recomandă pentru rapelul de rutină la 10 ani interval pentru adulţi sau pentru tratamentul plăgilor predispuse la tetanus. Dacă au trecut mai mult de 10 ani de la ultima doză de Td, adulţii cu vârsta între 19 şi 64 de ani trebuie să primească o singură doză de Tdap.
- Contacţii apropiaţi ai pacienţilor cu difterie respiratorie trebuie investigaţi prin efectuarea de culturi pentru *C. diphtheriae*, trebuie trataţi cu eritromicină p.o., 7-10 zile sau o singură doză de benzatin-penicilină (1,2 milioane de unităţi pentru persoanele cu vârsta ≥ 6 ani; 600 000 U pentru copiii < 6 ani), şi trebuie vaccinaţi dacă statusul de imunizare este neclar.

INFECŢII CU ALTE SPECII DE *CORYNEBACTERIUM* ŞI MICROORGANISME ÎNRUDITE

Speciile de *Corynebacterium* nedifterice şi microorganismele înrudite sunt componente obişnuite ale florei umane normale. Deşi sunt considerate frecvent contaminanţi, aceste bacterii sunt asociate cu boală invazivă la pacienţii imunocompromişi.

- Infecţia cu *C. ulcerans* este o zoonoză, care produce o boală asemănătoare difteriei şi necesită tratament similar.
- *C. jeikeium* infectează pacienţii cu cancer sau imunodeficienţă gravă şi poate produce afecţiuni grave de tipul septicemiei, al endocarditei, al infecţiilor legate de dispozitive medicale, al pneumoniei şi al infecţiilor de ţesuturi moi. Tratamentul constă în îndepărtarea sursei de infecţie şi administrarea de vancomicină.
- *C. urealyticum* produce septicemie şi ITU nosocomială, inclusiv *cistită încrustată* (infecţie vezicală inflamatorie cronică asociată cu depozitarea de amoniu magneziu fosfat pe suprafaţa şi pereţii leziunilor ulcerate vezicale). Vancomicina este un agent terapeutic eficient.
- Speciile de *Rhodococcus* sunt bacili Gram-pozitivi sferici sau alungiţi, curbaţi, în formă de măciucă, frecvent acido-alcoolo-rezistenţi. Cea mai comună prezentare – pneumonia cavitară nodulară a lobului superior (similară tuberculozei şi nocardiozei) la pacienţii imunocompromişi – apare de obicei asociată

infecției cu HIV. Vancomicina este medicamentul de elecție, dar se pot folosi și macrolidele, clindamicina, rifampicina și TMP-SMX în tratamentul acestei infecții.

- *Arcanobacterium haemolyticum* poate cauza faringită și ulcerații cutanate cronice, adeseori în asociere cu un rash scarlatiniform similar celui cauzat de SGA. Acest microorganism este sensibil la antibiotice β-lactamice, macrolide, fluorochinolone, clindamicină, vancomicină și doxiciclină. Au fost raportate cazuri de rezistență la penicilină.

Pentru mai multe informații, vezi Wessels M. R.: Streptococcal Infections, cap. 136, p. 1171; Arias C. A., Murray B. E.: Enterococcal Infections, cap. 137, p. 1180; și Bishal W. R., Murphy J. R.: Diphtheria and Other Infections Caused by Corynebacteria and Related Species, cap. 138, p. 1188, în HPIM-18.

CAPITOLUL 97

Infecții meningococice și infecții produse de *Listeria*

INFECȚII MENINGOCOCICE

- **Etiologie și microbiologie.** *Neisseria meningitidis* este un diplococ aerob Gram-negativ, catalazo- și oxidazopozitiv, care are o capsulă polizaharidică. Omul este singura lor gazdă, cunoscută prin intermediul secrețiilor respiratorii.
  - Dintre cele 13 serogrupuri identificate, doar 5-A, B, C, Y și W135 sunt responsabile de majoritatea cazurilor de infecție meningococică invazivă.
  - Tulpinile de serogrupul A și W135 se asociază cu recurența epidemiei în Africa sub-sahariană. Serogrupurile B produc boala hiperendemică, iar serogrupurile C și Y sunt răspunzătoare de majoritatea cazurilor sporadice și epidemice.
- **Epidemiologie**. Pe ansamblu, în fiecare an, se înregistrează în lume până la 500 000 de cazuri de infecție meningococică, cu o rată a mortalității de aproximativ 10%.
  - Cel mai frecvent, se produce colonizarea cu meningococi a mucoasei nazofaringelui (purtător asimptomatic); aproximativ 25% dintre adolescenții și adulții sănătoși sunt purtători asimptomatici de meningococ.
  - Infecția meningococică apare sub forma unor epidemii, a unor focare izolate (de exemplu, în colegii, campusuri de refugiați), a bolii hiperendemice sau a unor cazuri izolate (sporadice) sau endemice.
  - Cu toate că în majoritatea țărilor apar doar cazuri sporadice (0,3-5 cazuri la 100 000 de personae), epidemiile din Africa sub-sahariană au rate extreme de înalte, ajungând la 1 000 de cazuri la 100 000 de persoane.
  - Rata de apariție a bolii este mai mare la sugari, cu un al doilea vârf al incidenței la adolescenți și adulții tineri (vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani).

- Alți factori de risc pentru infecția meningococică sunt: deficiența de complement (C5-C9), contactul apropiat cu un purtător sănătos, expunerea la fumul de țigară și o infecție recentă de căi aeriene superioare cauzată de un virus sau de micoplasme.

- **Patogenie.** Meningococii care colonizează tractul respirator superior ajung rareori în torentul sangvin, străbătând mucoasa respiratorie, de obicei la câteva zile după infectarea cu o tulpină invazivă.
  - Capsula este un factor major al virulenței *N. meningitides*, oferind proprietăți antifagocitare meningococilor și prevenind deshidratarea în timpul transmiterii între gazde.
  - Severitatea bolii este legată de nivelul circulant al endotoxinei meningococice și de magnitudinea răspunsului inflamator.
  - Injuria endotelială determină creșterea permeabilității vasculare și hipovolemie, producând vasoconstricție și în final scăderea debitului cardiac.
  - Tromboza intravasculară cauzată de activarea căilor procoagulării și down-reglarea căilor anticoagulării determină purpura fulminans caracteristică, ce apare frecvent în meningococemie.

- **Manifestări clinice.** Cele mai frecvente sindroame clinice sunt meningita și septicemia meningococică, afecțiunea apărând de obicei în maximum 4 zile de la infectare.
  - La peste 80% dintre cazuri apare o erupție peteșială sau purpurică, ce nu se decolorează la presiune; în faza inițială a bolii, erupția este adesea absentă sau nu se poate deosebi de erupțiile de cauză virală.
  - Meningita meningococică singură (fără septicemie) reprezintă 30-50% dintre cazuri.
    - Această meningită nu se poate deosebi de alte forme de meningită meningococică cu excepția situațiilor în care apare erupția peteșială sau purpurică.
    - Semnele clasice de meningită (de exemplu, cefalee, redoarea cefei, fotofobie) sunt adeseori absente sau dificil de observat la sugari și copiii mici.
  - Septicemia meningococică reprezintă aproximativ 20% dintre cazuri și inițial poate avea aspectul unei afecțiuni gripale (de exemplu, febră, cefalee, mialgii, vărsături, dureri abdominale).
    - Poate evolua la șoc (de exemplu, tahicardie, perfuzie periferică scăzută, oligurie), tulburări de conștiență din cauza scăderii perfuziei cerebrale, hemoragii spontane (pulmonare, gastrice sau cerebrale) și, în final, insuficiență multiorganică și moarte.
    - Factorii de prognostic nefavorabil includ: absența meningismului, hipotensiunea arterială, febră relativ scăzută ($< 38^oC$), leucopenie și trombocitopenie.
  - Meningococemia cronică se manifestă ca episoade repetate de erupție peteșială asociată cu febră, dureri articulare, semne de artrită și splenomegalie, ce pot evolua în lipsa tratamentului la septicemie meningococică acută.
    - Meningococemia cronică este rareori recunoscută.
    - Această afecțiune se asociază ocazional cu deficiențe de complement sau tratament cu sulfonamide inadecvat.
  - Boala reactivă postmeningococică este o boală imună mediată de complexe imune care apare la 4-10 zile de la debutul infecției meningococice.

- Manifestările includ: o erupție maculopapulară sau vasculitică (2% dintre cazuri), artrită (≤ 8% dintre cazuri), irită (1% dintre cazuri) sau serozită. Aceste manifestări se rezolvă spontan, fără sechele.
- Manifestările clinice mai rare sunt: pneumonia, artrita piogenă, osteomielita, pericardita purulentă, endoftalmita, conjunctivita sau peritonita primară.

- **Diagnostic.** Cu toate că infecțiile meningococice sunt adesea diagnosticate pe baza datelor clinice, culturile sunt pozitive în aproximativ 75% dintre cazuri și trebuie efectuate pentru a confirma diagnosticul și pentru a facilita investigațiile de sănătate publică.
  - În cazurile cu febră și erupție peteșială, leucocitoza și creșterea nivelului markerilor inflamatori sugerează infecția meningococică.
  - În cazul pretratamentului antibiotic, hemoculturile sunt în general negative; din contra, analiza PCR a probelor de sânge integral este eficientă câteva zile după inițierea antibioterapiei și crește randamentul diagnosticului cu 40%.
  - Cu excepția contraindicațiilor, PL trebuie efectuată în cazurile de suspiciune pentru meningita meningococică.
    - Colorația gram a LCR este sensibilă în aproximativ 80% dintre cazuri, iar culturile din LCR au o sensibilitate de 90%. Testul de latex aglutinare efectuat din LCR este insensibil și trebuie evitat.
    - PL nu se efectuează la pacienții cu septicemie meningococică, deoarece poziția în care se efectuează procedura poate influența statusul circulator.

TRATAMENT — Infecțiile meningococice

- Terapia inițială se adresează urgențelor clinice (de exemplu, șocul hipovolemic, creșterea presiunii intracraniene, blocarea căilor respiratorii) și antibioterapiei.
- Tratamentul antibiotic empiric pentru suspiciunea de boală meningococică constă într-o cefalosporină de generația a treia, cum ar fi ceftriaxona [75-100 mg/kgcorp zilnic (maxim 4 g/zi , divizat în 1-2 doze i.v.] sau cefotaxima [200 mg/kgcorp pe zi (maxim 8 g/zi, divizat în 4 doze i.v.], pentru a acoperi atât meningococii, cât și alți agenți infecțioși potențial rezistenți la peniciline care pot produce un sindrom clinic similar.
- Tratamentul pentru meningita meningococică și septicemia meningococică durează 7 zile.
  - O doză unică de ceftriaxonă se utilizează cu succes în zonele sărace din punct de vedere economic.
  - Tratamentul pentru boala meningococică în alte focare (de exemplu, pneumonie, artrită) se continuă până când semnele clinice și rezultatele examenelor de laborator se rezolvă.
- Există studii puține cu privire la tratamentul complementar (de exemplu, anticorpi anti-lipopolizaharide, proteină recombinantă bactericidă/cu creșterea permeabilității, proteina C activată) pentru anumiți pacienți; acest tip de terapie nu se recomandă în mod curent.

- **Prognostic**. În pofida disponibilității antibioticelor și a altor tipuri de intervenții medicale intensive, aproximativ 10% dintre pacienți decedează.
  - Necroza leziunilor purpurice determină cicatrizare care poate necesita transplant de piele în aproximativ 10% dintre cazuri.
  - Amputația este necesară în 2% dintre cazuri.
- **Profilaxie**. Vaccinurile polizaharidice și conjugate meningococice sunt disponibile pentru prevenția primară; cazurile secundare pot fi prevenite prin profilaxie cu antibiotic.
  - Vaccinurile polizaharidice meningococice sunt formulate în prezent ca bivalente (serogrupurile A și C) sau tetravalente (serogrupurile A, C, W-135 și Y) și asigură imunitatea la adulți pentru 2-10 ani. Deoarece polizaharidul B este similar cu polizaharidul exprimat la făt și, prin urmare, este recunoscut ca self, tulpinile serogrup B nu sunt vizate de vaccinurile polizaharidice.
  - Pentru copii, au fost dezvoltate o serie de vaccinuri meningococice conjugate. În Statele Unite se folosește cel mai frecvent formula tetravalentă (serogrupurile A, C, W-135 și Y).
  - Contacții apropiați (cei care locuiesc în aceeași casă sau orice persoană expusă în mod direct și prelungit la secrețiile orale ale pacientului cu infecție meningococică, de exemplu, sărut) ar trebui să primească antibioprofilaxie cu ciprofloxacină, ofloxacină sau ceftriaxone pentru a eradica *N. meningitides* care colonizează nazofaringele.
    - Rifampicina nu este eficientă la 15-20% dintre purtătorii de *N. meningitides* și s-au raportat chiar cazuri de rezistență la acest antibiotic.
    - Pacienții cu infecție meningococică tratați cu un antibiotic care nu distruge colonizarea (de exemplu, penicilină) trebuie, de asemenea, să primească profilactic un antibiotic la terminarea tratamentului.

INFECȚIILE PRODUSE DE LISTERIA

- **Etiologie și microbiologie.** *Listeria monocytogenes* este un bacil care poate cauza infecții grave, în special la gravide și pacienți cu sistem imunitar afectat.
  - Bacilul este facultativ anaerob, nesporulat, Gram-pozitiv și prezintă mobilitate când este cultivat la temperaturi scăzute.
  - Se găsește în special în alimentele prelucrate sau neprelucrate termic, de exemplu, brânzeturi moi, hot dog, mezeluri, lapte și salate reci.
  - După ingestia alimentului care are o încărcătură bacteriană înaltă, factorii de virulență exprimați de *Listeria* permit internalizarea în celule, creșterea intracelulară și răspândirea de la celulă la celulă.
- **Epidemiologie**
  - Incidența anuală recentă în SUA este de 2-9 cazuri la un milion de persoane.
  - Transmisia nu se face de la om la om (doar vertical, de la mamă la făt) sau prin apă contaminată.
- **Manifestări clinice.** Listeria determină câteva sindroame clinice, cele mai frecvente fiind meningita și septicemia.

- *Gastroenterita*: apare la 48 de ore după ingestia alimentului contaminat, care are o încărcătură bacteriană înaltă.
  - Listerioza trebuie avută în vedere în cazul apariţiei unor epidemii uşoare de gastroenterită, când culturile pentru alţi agenţi patogeni sunt negative.
  - Cazurile sporadice sunt rare.
- *Bacteriemia*: pacienţii prezintă: febră, frison, mialgii şi artralgii. Endocardita apare rar şi se asociază cu o rată a deceselor de 35-50%.
- *Meningita*: *Listeria* determină aproximativ 5-10% dintre cazurile de meningită dobândită în comunitate la adulţii din Statele Unite, cu o rată caz/fatalitate de 15-26%).
  - Meningita listerială este diferită de alte meningite de cauză bacteriană prin faptul că pacientul prezintă un debut subacut şi profilul LCR evidenţiază leucocite < 1 000/μL cu predominanţa mai puţin marcată a neutrofilelor.
  - În aproximativ 30-40% dintre cazuri apar niveluri scăzute de glucoză şi coloraţie Gram pozitivă.
- *Meningoencefalita şi infecţii focale SNC: Listeria* poate invada direct parenchimul cerebral, producând cerebrită sau abcese focale.
  - Dintre infecţiile SNC, aproximativ 10% sunt abcese, care uneori sunt confundate cu tumori.
  - Invazia trunchiului cerebral poate determina rombencefalită gravă, cu paralizii asimetrice de nervi cranieni, semne cerebelare, hemipareze şi derfecte hemisenzoriale.
- *Listerioza asociată sarcinii şi listerioza neonatală*: listerioza este o infecţie gravă în timpul sarcinii.
  - Gravidele au de obicei bacteriemie, prezentând o boală febrilă nespecifică, cu mialgii/artralgii, dureri de spate şi cefalee; afectarea SNC este rară. Femeile infectate au o evoluţie favorabilă după naştere.
  - Infecţia apare la 70-90% dintre feţii ale căror mame au fost infectate; aproape 50% dintre feţii infectaţi decedează. Acest risc poate fi redus prin tratament prenatal.
  - O formă severă de boală este *granulomatoza septică a sugarului*, caracterizată prin microabcese şi granuloame diseminate, afectând cel mai frecvent pielea, ficatul şi splina.
  - Boala neonatală cu debut tardiv apare la aproximativ 10-30 de zile de la naştere, mama având infecţie asimptomatică.

- **Diagnostic.** Stabilirea diagnosticului necesită ca boala să fie avută în vedere în grupurile cu risc: gravide, pacienţi vârstnici, nou-născuţi, pacienţi cu sistem imunitar compromis şi cei cu afecţiuni cronice subiacente (de exemplu, alcoolism, diabet zaharat).
  - Diagnosticul de listerioză se stabileşte prin cultivare din medii de obicei sterile, cum ar fi sângele, LCR sau lichidul amniotic.
  - Listeriile pot fi confundate cu „difteroizii“ sau pneumococii în LCR colorat Gram sau pot fi Gram-variabile şi confundate cu *Haemophilus* spp.
  - În prezent, testele serologice şi PCR nu sunt utile din punct de vedere clinic.

TRATAMENT **Infecțiile produse de *Listeria***

- Ampicilina (2 g i.v. la 4 ore) este antibioticul de elecție pentru tratamentul listeriozei; și penicilina este foarte activă.
  - Unii experți asociază gentamicina (1,0-1,7 mg/kgcorp i.v. la 8 ore).
  - În cazul pacienților alergici la penicilină, se administrează trimethoprim-sulfametoxazol (15-20 mg TMP/kgcorp/zi i.v., divizat în doze egale la 6-8 ore). Cefalosporinele nu sunt eficiente.
  - La nou-născuți, se administrează ampicilină și gentamicină, dozate pe greutate.
- Durata tratamentului depinde de forma de boală: 2 săptămâni pentru bacteriemie, 3 săptămâni pentru meningită, 6-8 săptămâni pentru abces cerebral/encefalită și 4-6 săptămâni pentru endocardită. Boala cu debut timpuriu a nou-născutului poate fi severă și de aceea tratamentul durează > 2 săptămâni.

- **Prognostic.** Cu tratament prompt instituit, vindecarea este completă.
  - Cu toate acestea, pacienții cu abcese cerebrale sau rombencefalită pot prezenta frecvent sechele neurologice permanente.
  - Dintre nou-născuții tratați într-o singură serie, 60% se recuperează complet, 24% decedează, iar 13% vor prezenta complicații neurologice sau de alt organ.
- **Profilaxie.** Gravidele și alte persoane cu risc de listerioză trebuie să evite consumul de brânzeturi moi; de asemenea, trebuie să evite sau să reincălzească până la fierbere alimentele gata preparate sau mezelurile nepreparate termic, chiar dacă riscul absolut reprezentat de aceste alimente este relativ scăzut.

Pentru mai multe informații, vezi Pollard A. J.: Meningococcal Infectious, cap. 143, p. 1211; și Portnoy D. A.: Listeria monocytogenes Infections, cap. 139, p. 1194, în HPIM-18.

CAPITOLUL 98
Infecțiile cu *Haemophilus*, *Bordetella*, *Moraxella* și microorganisme din grupul HACEK

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGIE

Haemophilus influenzae este un un cocobacil pleomorf, Gram-negativ, de dimensiuni mici, care crește atât pe medii aerobe, cât și anaerobe.

- Au fost identificate șase serotipuri majore de *H. influenzae*, acestea fiind desemnate cu litere de la a până la f; ele se bazează pe diferențele antigenice ale capsulei polizaharidice.
- Unele tulpini nu au capsulă polizaharidică și sunt denumite tulpini netipabile (NTH).

EPIDEMIOLOGIE

H. influenza, un microorganism patogen exclusiv pentru om, se transmite prin intermediul picăturilor Pflügge sau prin contact direct cu secreții sau obiecte contaminate.

- Tulpinile tip b (Hib) sunt cele mai importante din punct de vedere clinic, cauzând boală invazivă sistemică, în primul rând la sugari și copii cu vârsta < 6 ani.
- Folosirea tot mai largă a vaccinurilor conjugate în țările industrializate a scăzut dramatic frecvența colonizării și a bolii invazive cu tulpini Hib; totuși, în lume, o mare parte a copiilor rămân neimunizați.
- Atât tulpinile tipabile, cât și cele netipabile colonizează asimptomatic căile respiratorii superioare.

PATOGENEZĂ

Tulpinile Hib determină o boală sistemică prin invazie și diseminare hematogenă de la nivelul tractului respirator în organele periferice, precum meningele, oasele și articulațiile. Spre deosebire de acestea, tulpinile netipabile determină boala prin diseminare din nazofaringe la organele învecinate (de exemplu, ureche medie, tract respirator inferior).

- Capsula polizaharidică a serotipului b e un factor important de virulență legat de capacitatea bacteriei de a evita opsonizarea.
- Nivelul de anticorpi serici împotriva capsulei polizaharidice (care, la naștere, sunt dobândiți de la mamă) descrește în primele 6 luni de viață și, în absența vaccinării, rămâne scăzut până în jurul vârstei de 2 sau 3 ani.

MANIFESTARI CLINICE

- ***H. influenzae* tipul b.** Cele mai grave manifestări ale infecției cu Hib sunt meningita și epiglotita.
  - *Meningita*: de obicei, această infecție afectează copiii până la vârsta de 2 ani și manifestările clinice ale meningitei produse de Hib sunt similare celor întâlnite în alte meningite bacteriene.
    - Rata mortalității prin meningită cauzată de Hib este de aproape 5%.
    - Rata morbidității este mare: 6% dintre pacienți rămân cu pierderea permanentă a auzului; aproape un sfert rămân cu un handicap cert și aproape jumătate din supraviețuitori rămân cu sechele neurologice.
  - *Epiglotita*: apare la copii cu vârsta între 2 și 7 ani, și ocazional la adulți. Implică celulita epiglotei și a țesuturilor supraglotice. Inflamația gâtului și febra progresează rapid cu apariția disfagiei, a sialoreei și a obstrucției aeriene.
  - *Alte infecții*: celulita, pneumonia, osteomielita, artrita septică și bacteriemii cu focar neidentificat.
- *H. influenzae netipabil.* Tulpinile de *H. influenzae* netipabile sunt o cauză comună a pneumoniilor apărute la adulți, mai ales printre pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC).
  - *Acutizările BPOC*: sunt caracterizate prin accentuarea tusei și a producției de spută și prin dispnee.
  - *Pneumonia*: caracteristicile clinice ale pneumoniei cu *H. influenzae* sunt similare altor pneumonii bacteriene, inclusiv pneumonia pneumococică.
  - *Alte infecții*: *H. influenzae* netipabil este una dintre cele trei cauze importante de otită medie la copil și o cauză importantă de sinuzită (la adulți și copii) și de bacteriemie neonatală. Este o cauză mai rară de infecții invazive la adulți.

DIAGNOSTIC

Metoda cea mai sigură pentru stabilirea diagnosticului infecției cu Hib este izolarea microorganismului în cultură.

- Prezența cocobacililor Gram-negativi într-o probă de LCR sugerează foarte puternic meningita cu Hib.
- Detectarea poliribitol-ribozo-fosfat (PRP) – polimeri din care se formează capsula tip b – în LCR permite diagnosticul rapid al meningitei cu Hib înainte ca rezultatele culturilor să fie disponibile.

TRATAMENT **Infecțiile cu *H. influenzae***

- Pentru terapia inițială a meningitei cu Hib se recomandă o cefalosporină de generația a treia: ceftriaxona (2 g la 12 ore) sau cefotaxim (2 g la 4-6 ore) pentru adulți și ceftriaxonă (75-100 mg/kgcorp la 12 ore) sau cefotaxim (50 mg/kgcorp la 6 ore) pentru copii.
  - La copiii cu vârsta peste 2 luni se administrează în plus dexametazonă (0,15 mg/kgcorp i.v. la 6 ore, timp de 2 zile) pentru a reduce incidența sechelelor neurologice.
  - Durata tratamentului antibiotic este de 7-14 zile.
- Infecțiile invazive, altele decât meningita (de exemplu, epiglotita), se tratează cu aceiași agenți antimicrobieni, dar dozele sunt diferite de cele din meningită – de exemplu, ceftriaxonă (2 g pe zi) pentru adulți.
  - Durata terapiei este determinată de răspunsul clinic.
  - De obicei, tratamentul durează aproximativ 1-2 săptămâni.
- Multe dintre infecțiile cauzate de tulpinile netipabile de *H. influenzae* pot fi tratate cu agenți antimicrobieni administrați per os, de exemplu amoxicilină/acid clavulanic, diverse cefalosporine cu spectru larg, macrolide noi (azitromicina și claritromicina) și fluorochinolone (nu sunt recomandate pentru tratamentul gravidelor).
  - Circa 20-35% dintre tulpinile netipabile produc β-lactamaze.
  - Incidența tulpinilor care alterează proteinele ce leagă penicilina și care conferă rezistență la ampicilină este în creștere în Europa și Japonia.

PROFILAXIE

Toți copiii ar trebui imunizați cu un vaccin împotriva Hib; prima doză se administrează la vârsta de 2 luni.

- Riscul bolii secundare este mai mare decât normalul la membrii familiei bolnavului cu boală produsă de Hib. De aceea, cu excepția femeilor însărcinate, toți membrii familiei, fie copii, fie adulți, în care există cel puțin un contact cu vâstă sub 4 ani incomplet imunizat, trebuie să primească profilactic rifampicină pe cale orală.
- Deocamdată, nu există vaccinuri disponibile pentru prevenirea bolii determinate de *H. influenzae* netipabile.

TUSEA CONVULSIVĂ

MICROBIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Bordetella pertussis, agentul etiologic care produce tusea convulsivă, este un bacil aerob Gram-negativ, pleomorf, care se atașează la celulele epiteliale din nazofaringe, se multiplică local și produce o gamă largă de toxine și produși biologic activi

- *B. parapertussis* determină la om o afecțiune similară tusei convulsive, însă mult mai ușoară.
- Cea mai importantă toxină produsă de *B. pertussis* este toxina pertussis, care are activitate ADP ribozilantă. Absența acestei toxine la *B. parapertussis* poate explica forma mai ușoară de boală pe care o produce.

EPIDEMIOLOGIE

Tusea convulsivă este o boală ce se transmite cu ușurință, cu o frecvență de apariție de 80% în rândul contacților neimunizați din același cămin, și de 20% în cazul contacților în populațiile imunizate corespunzător.

- În țările în curs de dezvoltare, *B. pertussis* rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate infantilă, cu aproximativ 250 000 de decese din cauza tusei convulsive în rândul copiilor în anul 2004.
- În Statele Unite, deși odată cu imunizarea universală în copilărie, numărul cazurilor raportate a scăzut cu mai mult de 95%, în anul 2007, au fost raportate 10 454 de noi cazuri, cu creșterea frecvenței la adulți și adolescenți.
- Tusea persistentă > 2 săptămâni la un adult este cauzată în 12-30% dintre cazuri de *B. pertussis*.
- Morbiditatea severă și mortalitatea sunt limitate la sugari cu vârsta < 6 luni.

MANIFESTĂRI CLINICE

După o perioadă de incubație de 7-10 zile, în medie, apare o boală tusivă prelungită. Simptomele sunt de obicei mai severe la sugari și copiii mici.

- Simptomele inițiale (*faza catarală*) sunt similare unei răceli comune (de exemplu, coriză, lăcrimare, tuse ușoară, subfebrilitate și stare de rău general) și durează 1-2 săptămâni.
- Urmează *faza paroxistică*, ce durează 2-4 săptămâni, cu o tuse caracteristică, spasmodică (5-10 episoade pe zi). Vărsătura post-tusivă și un zgomot audibil, care apare secundar inspirării rapide a aerului împotriva glotei închise, la sfârșitul unui paroxism de tuse sunt frecvente. În timpul spasmelor, pot apărea dispnee și apnee.
- În timpul fazei următoare, de *convalescență*, episoadele de tuse se rezolvă gradual în 1-3 luni. Pentru 6-12 luni, infecțiile virale respiratorii intercurente se pot asocia cu o recrudescență a tusei paroxistice.
- Manifestările clinice la adolescenți și adulți sunt cel mai adesea atipice, tusea paroxistică sau zgomot audibil caracteristic fiind mai rare. Vărsătura post-tusivă este cel mai bun simptom predictor pentru tusea convulsivă ca și cauză a tusei prelungite la adulți.
- Limfocitoza – un număr absolut de limfocite mai mare de $10^5/\mu L$ – sugerează tusea convulsivă la copiii mici, însă nu și la adolescenții și adulții afectați.

DIAGNOSTIC

- Culturile din secrețiile nazofaringiene – standardul de aur al diagnosticului – rămân pozitive pentru aproximativ trei săptămâni după debutul bolii la pacienții cu tuse convulsivă netratată. Având în vedere că adesea diagnosticul nu este luat în considerare până în faza paroxistică a bolii, există doar o fereastră mică în care diagnosticul se poate confirma pe baza culturilor.
  - Secrețiile obținute pentru cultură trebuie inoculate imediat pe un mediu de cultură adecvat.
  - Rezultatele devin pozitive după cinci zile.
- În comparație cu cultivarea pe medii specifice, PCR din probele nazofaringiene este mai sensibilă, dând rezultate pozitive atât la pacienții tratați, cât și la cei netratați.

  - Raportarea de pseudo-focare de tuse convulsivă pe baza rezultatelor fals-pozitive ale PCR indică necesitatea unei mai mari standardizări.
- Deşi serologia poate fi utilă la pacienţii care au fost simptomatici pentru mai mult de patru săptămâni, interpretarea rezultatelor este complicată de prezentarea tardivă la medic şi de vaccinarea anterioară.

TRATAMENT **Tusea convulsivă**

- Terapia antibiotică nu modifică în mod substanţial evoluţia clinică a bolii, decât în cazul în care este administrată precoce în faza catarală, dar este eficientă în eradicarea microorganismului din nazofaringe.
  - Antibioticele macrolide (eritromicină, 1-2 g/zi, 1-2 săptămâni, claritromicină, 250 mg x 2/zi, o săptămână, sau azitromicină, 500 mg în prima zi, apoi 250 mg/zi, 4 zile), sunt medicamentele de elecţie.
  - Trimetoprin-sulfametoxazolul (TMP-SMX; o tabletă DS x 2/zi p.o., 2 săptămâni) se recomandă pentru pacienţii care nu tolerează macrolidele.
- Medicamentele antitusive nu sunt eficiente şi nu au niciun rol în managementul tusei convulsive.
- Izolarea respiratorie este necesară pentru pacienţii spitalizaţi şi trebuie să dureze cinci zile după iniţierea terapiei cu antibiotic.

PROFILAXIE

- Chimioprofilaxia cu macrolide este recomandată pentru contacţii aceluiaşi cămin, în special dacă există persoane cu risc înalt de boală severă (de exemplu, copii cu vâsta < 12 luni, gravide); totuşi, nu există date care să demonstreze că acest tratament duce la scăderea incidenţei bolii clinice.
- În plus faţă de schema de vaccinare de rutină din copilărie, adolescenţii şi adulţii trebuie să primească un rapel cu vaccin acelular.

MORAXELLA CATARRHALIS

MICROBIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

M. catarrhalis este un diplococ Gram-negativ. Component al florei bacteriene normale din căile aeriene superioare, *M. catarrhalis* colonizează 33-100% dintre sugari; prevalenţa colonizării scade în mod constant cu vârsta.

MANIFESTĂRI CLINICE

- *M. catarrhalis* cauzează 15-20% dintre cazurile de otită medie acută la copii. Otita medie acută cauzată de *M. catarrhalis* sau NTH este, din punct de vedere clinic, mai uşoară decât cea cauzată de *S. pneumoniae*, cu febră mai scăzută şi frecvenţă mai redusă a apariţiei unui timpan eritematos şi tumefiat.
- *M. catarrhalis* cauzează aproximativ 20% dintre cazurile de sinuzită bacteriană acută la copii, proporţia fiind mai redusă la adulţi.
- La adulţi, *M. catarrhalis* produce exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) la 10% dintre cazuri.
- *M. catarrhalis* este o cauză mai puţin frecventă de pneumonie, în general apărând la pacienţii vârstnici cu o boală cardiopulmonară preexistentă.

DIAGNOSTIC

Sunt necesare proceduri invazive pentru a identifica definitiv etiologia otitei medii sau a sinuzitei, dar în general acestea nu se efectuează. Izolarea *M.*

catarrhalis din probele de spută la pacienţii cu BPOC este sugestivă, dar nu diagnostică pentru infecţia cu acest microorganism.

TRATAMENT **Infecţiile cu *M. catarrhalis***

- Tratamentul otitei medii şi al exacerbărilor BPOC la adulţi este empiric, cu antibiotice active împotriva *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* şi *M. catarrhalis.*
- Majoritatea tulpinilor de *M. catarrhalis* sunt sensibile la amoxicilină/clavulanat, cefalosporine cu spectru larg, macrolide noi (de exemplu, azitromicină, claritromicină), TMP-SMX şi fluorochinolone.
- Peste 90% dintre tulpinile de *M.catarrhalis* produc ß-lactamază şi sunt rezistente la ampicilină.

GRUPUL HACEK

MICROBIOLOGIE

Grupul HACEK cuprinde mai multe microorganisme Gram-negative cu creştere lentă şi dificilă, care necesită o atmosferă cu dioxid de carbon. Acestui grup îi aparţin câteva specii de *Haemophilus, Aggregatibacter* (numit în trecut *Actinobacillus) actinomycetemcomitans, Aggregatibacter* (numit în trecut *Haemophilus*), *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* şi *Kingella kingae*[1]. Membrii grupului HACEK sunt în condiţii normale rezidenţi ai cavităţii orale şi au fost asociaţi cu infecţii locale la nivelul cavităţii bucale şi infecţii sistemice severe — cel mai adesea endocardită bacteriană.

MANIFESTĂRI CLINICE

- Până la 3% dintre cazurile de endocardită infecţioasă sunt determinate de membrii grupului HACEK, cel mai frecvent de speciile de *Aggregatibacter*, speciile de *Haemophilus* sau *C. hominis.*
- Infecţia apare de obicei la pacienţii cu boală valvulară subiacentă, adeseori în cazul unei proceduri stomatologice recente, al unei infecţii nazofaringiene, al unui piercing sau al unuiraclaj lingual.
- Cel mai frecvent afectate sunt valve aortică şi cea mitrală.
- Embolizarea este frecventă, apărând la 28-71% dintre pacienţii afectaţi.
- Hemoculturile se pozitivează în 30 de zile; totuşi, majoritatea culturilor cu HACEK devin pozitive după prima săptămână, mai ales dacă se folosesc medii de cultură îmbunătăţite, cum ar fi BACTEC.
- *A. aphrophilus* şi *H. parainfluenzae* cauzează peste 50% dintre toate cazurile de endocardită determinată de microorganisme din grupul HACEK. De obicei, pacienţi se prezintă la medic după mai puţin de două luni de la debutul simptomelor, iar 19%-50% dintre aceştia prezintă insuficienţă cardiacă congestivă.
- *A. actinomycetemcomitans* este izolat de la nivelul infecţiilor ţesuturilor moi în asociere cu *Actinomyces israelii. A. actinomycetemcomitans* este, de regulă, asociat cu endocardita, în special la pacienţii cu boală periodontală severă.
- *Cardiobacterium hominis* afectează cu predilecţie valva aortică. Majoritatea pacienţilor prezintă semne şi simptome vechi de infecţie, înaintea punerii diagnosticului. O altă specie, *C. valvarum*, a fost descrisă în asociere cu endocardita.

[1] *H. paraphrophilus* este considerat astăzi ca fiind inclus în *A. aphrophilus*, nu două specii separate.

TABELUL 98-1 TRATAMENTUL ENDOCARDITEI ȘI AL ALTOR INFECȚII GRAVE CAUZATE DE MICROORGANISMELE DIN GRUPUL HACEK[a]

Microorganism	Terapie inițială	Tratament alternativ	Comentarii
Haemophilus sau *Aggregatibacter* spp.	Ceftriaxonă (2 g/zi)	Ampicilină/sulbactam (3 g de ampicilină la 6 ore) sau fluorochinolone[b]	Ampicilină ± un aminoglicozid pot fi folosite dacă microorganismul nu este producător de betalactamaze[c]
Cardiobacterium hominis	Ceftriaxonă (2 g/zi)	Ampicilină/sulbactam (3 g de ampicilină la 6 ore)	Penicilină (16-18 mU la 4 ore) sau ampicilină (2 g la 4 ore) pot fi folosite dacă microorganismul este sensibil
Eikenella corrodens	Ampicilină (2 g la 4 ore)	Ceftriaxonă (2 g/zi) sau fluorochinolone[b]	Microorganismul este de regulă rezistent la clindamicină, metronidazol și aminoglicozide
Kingella kingae	Ceftriaxonă (2 g/zi sau ampicilină/sulbactam (3 g de ampicilină la 6 ore)	Fluorochinolone[b]	Prevalența tulpinilor producătoare de betalactamaze este în creștere. Eficacitatea în cazul infecțiilor invazive este demonstrată în tratamentul de primă linie

[a] Testele de susceptibilitate la antibiotice ar trebui efectuate în fiecare caz, pentru a ghida terapia.
[b] Fluorochinolonele nu sunt recomandate pentru tratamentul copiilor cu vârsta sub 18 ani.
[c] Ghidul european de endocardită recomandă în plus gentamicină (3 mg/kg pe zi divizată în 3 doze, timp de 2-4 săptămâni).

- *Eikenella corrodens* se prelevează cel mai frecvent de la nivelul focarelor de infecție în asociere cu alte specii bacteriene și este întâlnită la nivelul plăgilor produse prin mușcătură umană, în infecțiile țesuturilor moi la nivelul capului și al gâtului, în endocardite și infecțiile utilizatorilor de droguri intravenoase.
- *Kingella kingae* cauzează frecvent infecții scheletale la copii cu vârsta < 3 ani. Inocularea probelor biologice (de exemplu, lichid sinovial) în medii de cultură aerobe pe bază de sânge ușurează izolarea acestui microorganism. Endocardita infecțioasă cauzată de *K. kingae* apare la copiii mari și la adulți.

TRATAMENT **Infecții cu microorganisme din grupul HACEK**

- În Tabelul 98-1 sunt redate schemele de tratament antibiotic pentru endocardită și alte infecții grave produse de microorganismele din grupul HACEK.
- În endocardita apărută pe valve native, tratamentul antibiotic trebuie administrat timp de 4 săptămâni, în timp ce în endocardita apărută pe valve protezate este necesară administrarea antibioticului timp de 6 săptămâni.
- Spre deosebire de endocardita produsă de alte microorganisme Gram-negative, cea produsă de microorganismele din grupul HACEK se vindecă doar cu tratament antibiotic, fără să mai fie necesară intervenția chirurgicală.

Pentru mai multe informații, vezi Murphy T. F.: *Haemophilus* and *Moraxella* Infections, cap. 145, p. 1228; Barlam T. F., Kasper D. L.: Infections Due to HACEK Group and Miscellaneous Gram-Negative Bacteria, cap. 146, p. 1233; și Halperin S. A,: Pertussis and Other *Bordetella* Infections, cap. 148, p. 1241, în HPIM-18.

CAPITOLUL **99**

Boli produse de bacterii enterice Gram-negative, *Pseudomonas* și *Legionella*

INFECȚII PRODUSE DE BACTERII ENTERICE GRAM-NEGATIVE

CARACTERISTICI GENERALE

Bacilii Gram-negativi (BGN) sunt componente normale ale florei colonului uman şi/sau ale obiectelor din mediul înconjurător, putând coloniza mucoasele şi tegumentele, în special la pacienţii spitalizaţi pe termen lung. BGN cauzează o varietate largă de infecţii care implică diverse localizări anatomice atât la persoanele sănătoase, cât şi la pacienţii imunocompromişi; sunt mai frecvente infecţiile extraintestinale produse de *Escherichia coli* şi, într-un grad mai mic, de specii de *Klebsiella* şi *Proteus*. Izolarea BGN din orice sediu anterior steril implică aproape întotdeauna infecţia, în timp ce izolarea dintr-un loc nesteril necesită corelaţii clinice. Administrarea timpurie de agenţi antimicrobieni determină o evoluţie favorabilă. Având în vedere creşterea pe plan mondial a rezistenţei plurimedicamentoase a BGN [de exemplu, din cauza β-lactamazelor cu spectru extins (ESBL) şi a β-lactamazelor AmpC], la pacienţii în stare critică trebuie administrat un tratament antimicrobian empiric combinat în timp ce se aşteaptă rezultatele testelor de sensibilitate.

INFECȚIILE EXTRAINTESTINALE PRODUSE DE *ESCHERICHIA COLI* (ExPEC)

Spre deosebire de *E. coli* patogenă intestinal, tulpini de ExPEC au fost găsite adesea în flora intestinală la persoane sănătoase, dar determină boli atunci când ajung în locuri extraintestinale care sunt sterile în mod normal (de exemplu, tractul urinar, cavitatea peritoneală sau plămâni). Majoritatea tulpinilor de ExPEC au profile ale factorului de virulenţă deosebite de cele ale altor tulpini comensuale şi de cele ale tulpinilor patogene care determină infecţii intestinale.

Manifestări clinice

Manifestările clinice depind în mare măsură de localizarea infecţiei cu ExPEC.

- *Infecţia tractului urinar*: tractul urinar este cel mai frecvent loc infectat cu ExPEC; vezi Cap. 154 pentru mai multe detalii. *E. coli* este cauza a 85-95%

dintre cele aproximativ 6-8 milioane de episoade de ITU acută necomplicată la femeile în premenopauză.

- *Infecţia abdominală şi pelviană*: abdomenul şi pelvisul reprezintă a doua localizare ca frecvenţă a infecţiilor cu ExPEC, care poate fi izolat în cazul unei infecţii polimicrobiene; vezi Cap. 90 pentru mai multe detalii. Sindroamele care apar includ: peritonita, abcesul intraabdominal şi colangita.
- *Pneumonia*: ExPEC reprezintă al treilea sau al patrulea cel mai frecvent izolat BGN în pneumoniile nosocomiale şi este cauză comună de pneumonie la pacienţii rezidenţi în facilităţi de îngrijire pe durată lungă; vezi Cap. 141 pentru mai multe informaţii.
- *Meningita*: *E. coli* reprezintă una dintre cele două cauze importante ale meningitei neonatale (cealaltă cauză fiind streptococii grup B). În general, sunt implicate tulpinile cu serotip capsular K1.
- *Celulita/infecţia musculo-scheletică:* frecvent, *E. coli* este implicată în: infecţia ulcerelor de decubit şi a ulceraţiilor diabetice la nivelul membrelor inferioare, celulită şi infecţiile postarsură sau ale plăgii chirurgicale. Osteomielita dobândită pe cale hematogenă, în special verterbrală, este mai frecvent cauzată de *E. coli* decât se crede în general. Vezi Cap. 93 pentru mai multe detalii.
- *Bacteriemia: E. coli* este unul dintre cele două cele mai frecvente izolate din sânge cu semnificaţie clinică. Cauza bacteriemiei cu *E. coli* este o infecţie primară indiferent de localizare, cel mai frecvent la nivelul tractului urinar (50-70% dintre episoade), iar pe locul doi, la nivelul abdomenului (25% dintre episoade). Bacteriemia cu *E. coli* se asociază de obicei cu septicemia. Au fost descrise şi infecţii endovasculare, dar acestea sunt rare.

Diagnostic

ExPEC cresc rapid pe medii standard, în condiţii anaerobe sau aerobe. Peste 90% dintre tulpini fermentează lactoza şi sunt indol-pozitive.

TRATAMENT **Infecţiile extraintestinale produse de *E. coli***

- Rata rezistenţei la ampicilină, cefalosporine de generaţia întâi, trimethoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) şi fluorochinolone este destul de mare. ESBL sunt în creştere în rândul *E. coli*.
- În ansamblu, carbapenemii sunt agenţii cei mai activi, dar numărul tulpinilor care produc carbapenemază este în creştere.
- Este important să se utilizeze, când este posibil, cel mai adecvat antibiotic cu spectrul cel mai îngust şi să se evite tratarea pacienţilor colonizaţi, dar neinfectaţi, împiedicând astfel creşterea rezistenţei la antibiotic.

INFECŢIILE INTESTINALE PRODUSE DE *E. COLI*

Microbiologie şi manifestări clinice

Au fost descrise cel puţin cinci tipuri distincte de serotipuri patogene pentru *E. coli* intestinală; vezi Cap. 91 pentru mai multe detalii. Aşa cum s-a menţionat mai sus, aceste tulpini sunt rareori întâlnite ca parte a florei comensuale la indivizii sănătoşi.

- *E. coli care produce toxina Shiga (STEC)/E. coli enterohemoragică (EHEC)*: în afară de diaree, infecţiile cu STEC/EHEC determină sindromul hemoly-

tic-uremic la 2-8% dintre pacienţi, în special la cei foarte tineri sau foarte în vârstă.

- STEC/EHEC se asociază cu ingestia de alimente contaminate (carne crudă tocată de vită, produse proaspete) şi apă; transmiterea de la persoană la persoană (de exemplu, centre de îngrijire în timpul zilei) este o cale importantă pentru extinderea secundară a bolii.
- Boala fi produsă de < 102 unităţi de formare a coloniilor (CFU) de STEC/EHEC.
- Spre deosebire de alte serotipuri patogene, STEC/EHEC (inclusiv *E. coli* O157:H7) cauzează infecţii mai frecvent în ţările industrializate comparativ cu cele subdezvoltate.

- *E. coli enterotoxigenă (ETEC):* aceste tulpini sunt cauza majoră a diareei endemice la copiii din zonele tropicale şi ţările subdezvoltate, precum şi a diareei călătorilor; pentru a produce boala, trebuie să fie 10^6-10^{10} CFU.
- *E. coli enteropatogenă (EPEC):* EPEC este o cauză importantă de diaree la sugari în ţările în curs de dezvoltare.
- *E. coli enteroinvazivă (EIEC):* EIEC, o cauză mai rară de diaree, produce o colită inflamatorie (materii fecale cu mucus, sânge şi celule inflamatorii) asemănătoare celei determinate de *Shigella*, afectând în special copiii şi călătorii în ţări subdezvoltate; pentru a produce boala, trebuie să fie 10^8-10^{10} CFU.
- *E. coli enteroagregativă și aderentă difuz (EAEC)*: iniţial, a fost descrisă la copiii mici din ţările subdezvoltate, dar studii mai recente au arătat că EAEC poate fi o cauză obişnuită de diaree apoasă prelungită la toate grupele de vârstă din ţările industrializate.

Diagnostic

De obicei, diagnosticul specific nu este necesar, cu excepţia cazurilor în care este implicată STEC/EHEC. Pentru a identifica STEC/EHEC, testele pentru toxina Shiga sau genele toxinei sunt mult mai sensibile, specifice şi rapide comparativ cu screeningul pentru tulpinile de *E. coli* care nu fermentează sorbitolul, urmat de serotiparea pentru O157.

TRATAMENT **Infecțiile intestinale produse de *E. coli***

- Vezi Cap. 91 pentru mai multe detalii. Se recomandă tratamentul de substituţie a apei şi a electroliţilor, precum şi evitarea antibioticelor în infecţia cu STEC/EHEC (întrucât utilizarea de antibiotice creşte incidenţa sindromului hemolitic-uremic).

INFECȚIILE CU *KLEBSIELLA*

Epidemiologie

K. pneumoniae colonizează colonul a 5-35% dintre indivizii sănătoşi şi, din punct de vedere medical, este cea mai importantă specie de *Klebsiella*. *K. oxytoca* produce în primul rând infecţii la pacienţii spitalizaţi pe termen lung (în spitale sau centre de îngrijire); *K. pneumonia* subspecia *rhinoscleromatis*, care cauzează rinoscleromul, şi *K. pneumoniae* subspecia *ozaenae*, care determină rinita cronică atrofică, infectează pacienţii din climatul tropical.

Manifestări clinice

Ca şi în alte infecţii cu BGN, manifestările clinice depind de locul infecţiei.

- *Pneumonia: Klebsiella* este o cauză neobişnuită de pneumonie dobândită în comunitate, care apare în primul rând la pacienţii cu o boală subiacentă (de exemplu, alcoolism, diabet zaharat, boală pulmonară obstructivă cronică) şi la pacienţii spitalizaţi pe termen lung (în spitale sau centre de îngrijire).
  - Manifestările clinice sunt similare celor din pneumoniile cauzate de alte BGN enterice, cu producerea de sputa purulentă şi infiltrate pulmonare (vizibile la radiografia pulmonară).
  - Infecţia poate evolua la necroză pulmonară, revărsat pleural şi empiem.
- *ITU: K. pneumonia* cauzează 1-2% dintre cazurile de cistită necomplicată şi 5-17% dintre cazurile de ITU complicate.
- *Infecţii abdominale: Klebsiella* cauzează un spectru de afecţiuni similare celor produse de *E. coli*, dar acestea sunt mult mai rare. Variantele hipervirulente care conţin serotipul capsular K1 sau K2 au devenit mai frecvente în ultimii zece ani.
- *Bacteriemia:* bacteriemia poate apărea ca urmare a unei infecţii primare localizate oriunde în organism; infecţiile tractului urinar, ale tractului respirator şi ale abdomenului (în special abcesul hepatic) reprezintă 15-30% dintre episoade.
- *Alte infecţii:* celulita sau infecţiile ţesuturilor moi cauzate de *Klebsiella* afectează mai frecvent ţesuturile devitalizate şi pacienţii imunocompromişi. De asemenea, *Klebsiella* poate determina endoftalmită, sinuzită nosocomială şi osteomielită.

Diagnostic

De obicei, *Klebsiella* produce fermentarea lactozei, deşi subspeciile *rhinoscleromatis* şi *ozaenae* nu produc această fermentaţie şi sunt indol-negative.

TRATAMENT Infecţiile cu *Klebsiella*

- *Klebsiella* este rezistentă la ampicilină şi ticarcilină.
  - Rezistenţa la cefalosporine de generaţia a treia este în creştere ca şi frecvenţa izolatelor care conţin ESBL.
  - Rezistenţa la fluorochinolone este în creştere, în special la tulpinile care conţin ESBL.
- Este prudent să se administreze tratament empiric cu amikacină sau carbapenemi pentru infecţiile grave sau cele nosocomiale produse de *Klebsiella;* totuşi, tulpinile care produc carbapenemaze sunt tot mai frecvente. Terapia optimă pentru tulpinile care produc carbapenemaze nu este bine stabilită, dar tigeclina, polimixina B şi colistinul sunt utilizate frecvent pe baza profilului sensibilităţii *in vitro*.

INFECŢIILE CU *PROTEUS*

EPIDEMIOLOGIE

P. mirabilis face parte din flora normală la 50% dintre persoanele sănătoase şi este răspunzător de 90% dintre infecţiile cu *Proteus*. *P. vulgaris* şi *P. penneri*

sunt izolate în primul rând de la pacienţii spitalizaţi pe termen lung (în spitale sau centre de îngrijire).

Manifestări clinice

Majoritatea infecţiilor cu *Proteus* sunt localizate în tractul urinar. Speciile de *Proteus* reprezintă 1-2% dintre ITU necomplicate, 5% dintre ITU nosocomiale şi 10-15% dintre ITU complicate (în special cele asociate cateterelor urinare).

- *Proteus* produce în cantităţi mari urează, care determină alcalinizarea urinei şi, în final, formarea de calculi de struvit şi carbonat-apatită.
- Alte localizări ale infecţiei sunt mai rare, incluzând pneumonia, infecţiile abdominale, de ţesuturi moi şi bacteriemia.

Diagnostic

Tulpinile de *Proteus* sunt în general lactozo-negative, produc H_2S şi sunt caracterizate printr-o abilitate unică de căţărare pe mediu agar. *P. mirabilis* este indol-negativ, în timp ce *P. vulgaris* şi *P. penneri* sunt indol-pozitivi.

TRATAMENT Infecţiile cu *Proteus*

- *P. mirabilis* este sensibil la majoritatea antibioticelor cu excepţia tetraciclinei, a nitrofurantoinului, a polimixinei B şi a tigeclinei. Rezistenţa la ampicilină, cefalosporine de generaţia întâi şi fluorochinolone este în creştere.
- *P. vulgaris* şi *P. penneri* sunt mai rezistente; aproximativ 30% dintre izolatele de *P. vulgaris* au o AmpC β-lactamază inductibilă. Imipenemul, cefalosporinele de generaţia a patra, amikacina şi TMP-SMX au o eficacitate foarte bună; 90-100% dintre izolatele de *Proteus* sunt sensibile.

INFECŢII CAUZATE DE ALTE MICROORGANISME ENTERICE GRAM-NEGATIVE

- *Enterobacter* (de exemplu, *E. cloacae, E. aerogenes*), *Acinetobacter* (de exemplu, *A. baumannii*), *Serratia* (de exemplu, *S. marcescens*) şi *Citrobacter* (de exemplu, *C. freundii, C. koseri*) cauzează de obicei infecţii nosocomiale. Factorii de risc includ: imunosupresia, bolile asociate, utilizarea anterioară de antibiotice şi internarea în secţia de terapie intensivă.
- Infecţiile produse de *Morganella* (de exemplu, *M. morganii*) şi *Providencia* (de exemplu, *P. stuarti, P. rettgeri*) sunt asemănătoare celor produse de *Proteus* din punct de vedere epidemiologic, patogenic şi al manifestărilor clinice, dar apar aproape exclusiv la persoanele spitalizate pe termen lung în centre de îngrijire şi, într-un grad mai redus, la pacienţii spitalizaţi.

Manifestări clinice

În general, aceste microorganisme determină un spectru de afecţiuni similar altor BGN, inclusiv pneumonie (în special asociată ventilaţiei mecanice), ITU (în special legate de inserţia de catetere), infecţii asociate cu dispozitive intravasculare, infecţii ale plăgii chirurgicale şi infecţii abdominale.

- Infecţiile produse de *Citrobacter*, *Morganella* şi *Providencia* sunt asociate cu ITU.
- *Acinetobacter* a cauzat infecţii ale ţesuturilor moi şi ale oaselor la soldaţii cu plăgi de război şi este un germen cunoscut în secţiile de arşi.

TRATAMENT **Infecții cauzate de alte microorganisme enterice Gram-negative**

- Rezistența semnificativă la antibiotice a acestor microorganisme face ca tratamentul să fie dificil.
  - Multe dintre aceste microorganisme (de exemplu, *Serratia, Providencia, Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter, Morganella*) au AmpC β-lactamază depresibilă, care determină rezistența la cefalosporine de generația a treia, monobactami și – în multe cazuri – la combinația β-lactami/inhibitori de β-lactamază.
- Carbapenemii și amikacina sunt mai active, iar cefalosporinele de generația a patra sunt active cu condiția ca microorganismul să nu exprime un ESBL. Testarea sensibilității este esențială. Unele izolate pot fi sensibile doar la colistin și polimixină B.

INFECȚIILE CU *AEROMONAS*

A. hydrophila determină > 85% dintre infecțiile cu *Aeromonas*. Aceste microorganisme proliferează în apa potabilă, sursele de apă dulce și sol, și sunt o cauză posibilă de gastroenterite. *Aeromonas* cauzează bacteriemie și septicemie la sugari și pacienți imunocompromiși, în special la cei cu cancer, boală hepatobiliară, traumatisme sau arsuri. Microorganismul poate produce leziuni cutanate similare celor din ectima cangrenoasă, cauzată de *Pseudomonas aeruginosa*. *Aeromonas* determină infecții nosocomiale legate de catetere, incizii chirurgicale și folosirea de lipitori.

TRATAMENT **Infecțiile cu *Aeromonas***

- De obicei, *Aeromonas* este sensibil la fluorochinolone (de exemplu, ciprofloxacină, 500 mg p.o. la 12 ore sau 400 mg i.v. la 12 ore), cefalosporine de generația a treia, carbapenemi și aminoglicozide.
- Testarea sensibilității este esențială pentru a ghida antibioterapia, întrucât *Aeromonas* poate produce diferite β-lactamaze, inclusiv carbapenemaze.

INFECȚIILE CU *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ȘI MICRORGANISME ÎNRUDITE

Speciile de *Pseudomonas* sunt patogeni Gram-negativi care nu fermentează lactoza. Acest grup include trei genuri importante din punct de vedere medical – *Pseudomonas, Burkholderia și Stenotrophomonas* – care în mod tipic cauzează infecții oportuniste.

INFECȚIILE CU *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Microbiologie

P. aeruginosa este un bacil Gram-negativ mobil, care produce un pigment albastru sau verzui și care poate avea un aspect mucoid (evident în special la izolatele de la pacienții cu fibroză chistică). Diferă de BGN enterici prin reacția pozitivă la testul cu oxidază și prin faptul că nu fermentează lactoza.

Epidemiologie

Deoarece *P. aeruginosa* se găsește în majoritatea mediilor umede (de exemplu, în sol, apă de la robinet, pe blaturile de bucătărie), oamenii vin în contact

în mod obişnuit cu acest microorganism. Cei mai importanţi factori care predispun la infecţia cu *P. aeruginosa* includ: distrugerea barierelor cutanate sau mucoase (de exemplu, după arsuri sau traumatisme), imunosupresie (de exemplu, din cauza neutropeniei, SIDA sau a diabetului zaharat) sau distrugerea florei bacteriene normale (de exemplu, din cauza antibioterapiei cu spectru larg).

- *P. aeruginosa* nu mai este o cauză majoră de bacteriemie gravă la pacienţii cu neutropenia sau arsuri.
- Bacteriemia determinată de *P. aeruginosa* este în prezent mai frecventă la pacienţii din secţiile de terapie intensivă.

Manifestări clinice

Teoretic, infecţia cu *P. aeruginosa* se poate localiza oriunde în organism, dar are predilecţie crescută pentru plămâni.

- *Pneumonia*: *P. aeruginosa* este considerată cauza majoră a pneumoniei asociate cu ventilaţia mecanică, deşi colonizarea este greu de deosebit de infecţia adevărată.
  - Din punct de vedere clinic, pacienţii prezintă infiltrate lent progresive, deşi, în unele cazuri, evoluţia poate fi rapidă. Infiltratele se pot necroza.
  - Nu se cunoaşte dacă o procedură invazivă (de exemplu, lavajul bronhoalveolar, prelevarea de probe prin periaj protejat din căile aeriene inferioare) este superioară aspiraţiei traheale pentru obţinerea de probe pentru culturi.
  - Infecţia respiratorie cronică cu *P. aeruginosa* se asociază cu afecţiuni subiacente sau condiţii predispozante (de exemplu, fibroza chistică, bronşiectazia).
- *Bacteriemia*: manifestările clinice ale bacteriemiei cu *P. aeruginosa* sunt asemănătoare septicemiei.
  - Leziunile cutanate patognomonice (ectima cangrenoasă), care iniţial sunt nedureroase, roşiatice şi maculo-papulare, ulterior devenind roşii şi necrotice, apar la pacienţii cu neutropenie importantă sau cu infecţie cu HIV.
  - Infecţiile endovasculare apar mai ales la utilizatorii de droguri injectabile i.v. şi la pacienţii cu valve protetice.
- *Infecţiile osoase şi articulare*: *P. aeruginosa* este o cauză rară de infecţii osoase şi articulare.
  - Utilizarea de droguri injectabile (asociată cu infecţiile articulaţiei sternoclaviculare şi osteomielita vertebrală) şi ITU la pacienţii vârstnici (asociată cu osteomielita vertebrală) sunt factori de risc.
  - Osteomielita piciorului determinată de *Pseudomonas* apare după o plagă înţepată produsă prin pantof şi este mai frecventă la copii.
- *Infecţiile SNC:* infecţiile SNC cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* sunt relativ rare şi aproape întotdeauna secundare unei intervenţii chirurgicale sau a unui traumatism.
- *Infecţiile oculare:* pot apărea keratita şi ulceraţiile corneene, de obicei în urma unui traumatism sau a unei leziuni de suprafaţă din cauza lentilelor de contact. Aceste afecţiuni evoluează rapid, necesitând intervenţie terapeutică imediată. Endoftalmita cu *P. aeruginosa* secundară bacteriemiei este o boală fulminantă cu durere severă, chemozis, scăderea acuităţii vizuale, uveită anterioară, implicarea vitrosului şi panoftalmită.

- *Infecțiile otice:* în plus față de otita ușoară a înotătorului, infecția otică cu *Pseudomonas* este o otită externă malignă, cu durere otică severă și scăderea acuității auditive.
  - Pacienții pot prezenta paralizii de nervi cranieni sau tromboză de sinus cavernos.
  - Majoritatea infecțiilor auriculare cauzate de *P. aeruginosa* apar la pacienții diabetici în vârstă.
- *ITU*: ITU determinate de *P. aeruginosa* apar ca urmare a unui corp străin în tractul urinar, a unei obstrucții la nivelul tractului genito-urinar, a folosirii instrumentelor sau a intervențiilor chirurgicale la acest nivel.
- *Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi*: *P. aeruginosa* poate cauza o varietate de dermatite, incluzând piodermita cangrenoasă la pacienții neutropenici, foliculită și alte leziuni papulare și veziculare. Epidemiile multiple au fost legate de bazine de apă caldă contaminată, spa sau piscine contaminate.
- *Infecțiile la pacienții cu febră și neutropenie: P. aeruginosa* este vizată întotdeauna în tratamentul empiric al acestor pacienți, având în vedere rata înaltă de infecție și de mortalitate asociată la acești pacienți.
- *Infecțiile la pacienții cu SIDA:* infecțiile cu *P. aeruginosa* la pacienții cu SIDA pot fi fatale chiar dacă manifestările clinice nu sunt severe.
  - Pneumonia este cel mai comun tip de infecție, boala cavitară având o frecvență înaltă.
  - De la apariția terapiei antiretrovirale, incidența infecțiilor cu *P. aeruginosa* a scăzut la acești pacienți, dar continuă încă să apară.

TRATAMENT **Infecțiile cu *P. aeruginosa***

- Vezi Tabelul 99-1 pentru opțiuni și scheme de tratament.
- Unele studii observaționale au arătat că un singur medicament β-lactamic antipseudomonal modern la care izolatele sunt sensibile este mai eficient în comparație cu tratamentul combinat. Cu toate acestea, dacă – în mediul local – sensibilitatea la agenții de primă linie este < 80%, terapia combinată empirică trebuie administrată până când sunt diponibile rezultatele testelor de sensibilitate.

INFECȚII PRODUSE DE ALTE SPECII ÎNRUDITE CU *PSEUDOMONAS*

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia este un patogen oportunist patogen. Cele mai multe infecții apar în cazurile în care s-a administrat anterior antibioterapie cu spectru larg care a distrus flora normală la pacienții imunocompromiși.

- *S. maltophilia* determină pneumonie, în special asociată cu ventilația mecanică, cu sau fără bacteriemie.
- Au fost descrise infecții asociate cu o linie venoasă centrală (mai frecvente la pacienții cu cancer) și ectimă cangrenoasă la pacienții neutropenici.

Burkholderia cepacia

Acest microorganism poate coloniza căile aeriene în timpul administrării unui tratament antibiotic cu spectru larg, cauzând pneumonie asociată cu ventilație mecanică, infecții asociate cu cateterizarea și infecții ale plăgilor.

- *B. cepacia* este cunoscută ca un patogen nosocomial rezistent la antibiotice la pacienții spitalizați în secțiile de terapie intensivă.

- *B. cepacia* poate determina un sindrom rapid fatal de insuficiență respiratorie și septicemie (sindromul „cepacia") la pacienții cu fibroză chistică.

TRATAMENT **Infecțiile cu *S. maltophilia* și *B. cepacia***

Rezistența intrinsecă la multe antibiotice limitează tratamentul. Vezi Tabelul 99-1 pentru schemele de antibiotice recomandate.

Alte microorganisme

Melioidoza este endemică în Asia de Sud-Est și este cauzată de *B. pseudomallei*. Morva se asociază cu contactul apropiat cu cai sau alte cabaline și este cauzată de *B. mallei*. Aceste afecțiuni se manifestă ca boli pulmonare sau extrapulmonare cronice supurative sau ca septicemie acută.

INFECȚIA CU *LEGIONELLA*

Microbiologie

Membrii familiei Legionellaceae sunt bacili Gram-negativi aerobi, care cresc pe agar îmbogățit cu extract de drojdie și cărbune tamponat (BCYE). Speciile de *L. pneumophila* determină 80-90% dintre infecțiile umane cu *Legionella* și includ 16 serogrupuri; serogrupurile 1, 4 și 6 sunt cel mai adesea implicate în infecțiile umane.

Epidemiologie

- Habitatul natural al *Legionella* este reprezentat de apele dulci și sursele de apă dulce, inclusiv sistemele de distribuție a apei.
- Legionella se transmite la om în principal prin aspirație, dar și prin aerosoli și instilare directă în plămâni în timpul manevrelor intervenționale pe tractul respirator.
- *Legionella* se clasifică între primele patru microorganisme care determină pneumonie dobândită în comunitate, fiind responsabilă pentru 2-9% dintre cazuri. Este responsabilă de 10-50% dintre cazurile de pneumonie nosocomială, atunci când depozitele de apă ale spitalului sunt colonizate cu acest microorganism.
- Pacienții cu boala pulmonară cronică, care fumează și/sau au vârstă înaintată, imunosupresați, sau care au fost externați recent au un risc crescut de infecție cu *Legionella*.

Manifestări clinice

Legioneloza se poate manifesta ca boală acută, febrilă, autolimitantă (febra Pontiac) sau ca pneumonie (boala legionarului).

- Febra Pontiac este o boală asemănătoare cu gripa, cu o perioadă de incubație de 24-48 de ore. Cele mai frecvente simptome, apărând în până la 97% din cazuri, sunt starea de rău general, oboseala și mialgiile. Febra și cefaleea sunt, de asemenea, foarte frecvente, dar, în febra Pontiac, nu apare pneumonie. Boala este autolimitantă și nu necesită tratament antibiotic. Convalescența durează de obicei câteva zile.
- Boala legionarilor este mai severă decât pneumoniile atipice și este mai frecventă la pacienții internați într-o unitate de terapie intensivă.
  - După perioada de incubație de 2-10 zile, apar simptome nespecifice (de exemplu, stare de rău general, oboseală, anorexie și cefalee), urmate de apariția de tuse ușoară și puțin productivă. Durerea toracică poate fi severă.

TABELUL 99-1 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN INFECȚIILE CAUZATE DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ȘI SPECII ÎNRUDITE

Infecție	Antibiotice și dozaje	Observații
Bacteriemie		
Pacient fără neutropenie	Monoterapie: Ceftazidim (2 g la 8 ore i.v.) sau cefepim (2 g la 12 ore i.v.) Terapie combinată: Piperacilină/tazobactam (3,375 g la 4 ore i.v.) sau imipenem (500 mg la 6 ore i.v.) sau meropenem (1 g la 8 ore i.v.) sau doripenem (500 mg la 8 ore i.v.) *plus* Amikacină (7,5 mg/kgcorp la 12 ore sau 15 mg/kgcorp la 24 de ore i.v.)	Se adaugă un aminoglicozid pentru pacienții în șoc și în regiunile sau spitalele unde rata de rezistență la antibioticele β-lactamice este înaltă. Tobramicina poate fi utilizată în locul amikacinei (sensibilitatea permite). Durata terapiei este de cel puțin 2 săptămâni
Pacient cu neutropenie	Cefepim (2 g la 8 ore i.v.) și oricare dintre antibioticele de mai sus (cu excepția doripenemului) în aceleași doze	
Endocardită	Aceeași schemă de administrare ca pentru septicemie pentru 6-8 săptămâni	Rezistența in timpul terapiei este frecventă. În cazul recăderilor, se recomandă intervenție chirurgicală.
Pneumonie	Aceeași schemă de administrare ca pentru septicemie, cu excepția faptului că carbapenemii disponibili nu trebuie să fie singurele medicamente primare din cauza rezistenței crescute în timpul terapiei	IDSA recomandă adăugarea unui aminoglicozid sau a ciprofloxacinei. Durata tratamentului este de 10-14 zile
Infecție osoasă, otită externă malignă	Cefepim sau ceftazidim în aceleași doze ca la bacteriemie; aminoglicozidele nu sunt necesare; se poate utiliza ciprofloxacina (500-750 mg la 12 ore p.o.)	Durata terapiei este în funcție de antibiotic (de exemplu, 6 săptămâni pentru agenții β-lactamici și cel puțin 3 luni pentru terapia orală, cu excepția osteomielitei prin plagă înțepată; (în acest caz, tratamentul trebuie administrat 2-4 săptămâni)
Infecții SNC	Ceftazidim sau cefepim (2 g la 8 ore i.v.) sau meropenem (1 g la 8 ore i.v.)	Abcesele sau alte infecții în spațiu închis necesită drenaj. Durata tratamentului este ≥ 2 săptămâni

TABELUL 99-1 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN INFECȚIILE CAUZATE DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ȘI SPECII ÎNRUDITE (CONTINUARE)

Infecție	Antibiotice și dozaje	Observații
Infecții oculare		
Keratită/ulcerații	Tratament topic cu picături oculare cu tobramicină/ciprofloxacină/levofloxacină	Se utilizează doza maximă disponibilă sau preparată în farmacie
Endoftalmită	Ceftazidim sau cefepim ca la infecțiile SNC *plus* Tratament topic	
ITU	Ciprofloxacină (500 mg la 12 ore p.o.) sau levofloxacină (750 mg la 24 ore p.o.) sau orice aminoglicozid (doza zilnică totală, administrată o dată pe zi)	Dacă este prezentă obstrucția sau un corp străin, pot apărea recăderi
Infecție cu P. *aeruginosa* cu plurirezistență la antibiotice	Colistin (100 mg la 12 ore i.v.) pentru cea mai scurtă perioadă în care se obține un răspuns clinic	Dozele utilizate variază. Ajustarea acestora este necesară în insuficiența renală. În caz de pneumonie, se poate folosi colistin pe cale inhalatorie (100 mg la 12 ore)
Infecția cu *Stenotrophomonas maltophilia*	TMP-SMX (1 600/320 mg la 12 ore i.v., 14 zile) Ticarcilină/clavulanat (3,1 g la 4 ore, 14 zile)	Rezistența la toate antibioticele este în creștere. Levofloxacina poate fi o alternativă, dar nu există studii clinice concludente despre acest agent
Infecția cu *Burkholderia cepacia*	Meropenem (1 g la 8 ore i.v., 14 zile) TMP-SMX (1 600/320 mg la 12 ore i.v., 14 zile)	Rezistența la ambele medicamente este în creștere. Nu se utilizează în combinație din cauza posibilului antagonism
Melioidoza, morva	Ceftazidim (2 g la 6 ore, 14 zile) sau merpenem (1 g la 8 ore i.v., 14 zile) sau imipenem (500 mg la 6 ore, 14 zile) *urmat de* (1 600/320 mg la 12 ore i.v., 3 luni)	

Abrevieri: IDSA, Infectious Diseases Society of America; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

- Semnele radiologice sunt nespecifice, dar, la 28-63% dintre pacienţi, se evidenţiază la internare revărsat lichidian pleural.
- Boala legionarilor nu este uşor de deosebit de pneumonia de alte etiologii pe baza manifestărilor clinice, dar diareea, starea de confuzie, temperatura >39°C, hiponatremia, creşterea nivelurilor aminotransferazelor, hematuria, hipofosfatemia şi creşterea nivelului creatin fosfokinazei sunt mai frecvente decât în alte pneumonii.
- Infecţia extrapulmonară apare de obicei din cauza diseminării hematogene şi cel mai comun sediu extrapulmonar al legionelozei este inima (de exemplu, miocardită, pericardită).

DIAGNOSTIC

Testarea pentru *Legionella* – în special testarea antigenului urinar *Legionella* – se recomandă pentru toţi pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate.

- Sputa şi probele obţinute prin bronhoscopie pot fi evaluate prin metoda colorării cu DFA (*direct fluorescent antibody*) şi culturi.
  - Testul DFA este un test rapid şi specific, însă mai puţin sensibil decât culturile.
  - Culturile pe mediile BCYE (cu antibiotice care supresează flora concurentă) necesită 3-5 zile pentru a se pozitiva.
- Confirmarea serologică necesită compararea probelor obţinute în faza acută şi în faza de convalescenţă. O creştere de 4 ori a titrului de anticorpi este diagnostică; uneori pot trece 12 săptămâni pentru detectarea răspunsului de anticorpi.
- Metoda pentru decelarea în urină a antigenului Legionella este rapidă, relativ ieftină, uşor de realizat, înalt specifică şi a doua ca sensibilitate după cultură. Testul este fezabil doar pentru serogrupul 1 de *L. pneumophila* care determină aproape 80% dintre infecţiile cu *Legionella*.
  - Antigenul din urină este detectabil la 3 zile după debutul bolii clinice şi dispare după două luni, deşi pozitivarea poate fi prelungită când pacienţii primesc tratament cu glucocorticoizi.
  - Testul nu este influenţat de administrarea de antibiotic.

TRATAMENT Infecţiile cu *Legionella*

- Noile macrolide (de exemplu, azitromicină, 500 mg/zi p.o., cu luarea în considerare a dublării primei doze, sau claritromicină, 500 mg x 2/zi i.v. sau p.o.) sau fluorochinolonele (de exemplu, levofloxacină, 750 mg/zi i.v. sau 500 mg/zi p.o., sau moxifloxacină, 400 mg/zi p.o.) sunt cele mai eficiente.
  - În cazurile grave, se recomandă rifampicină (100-600 mg x 2/zi) combinată cu oricare clasă de antibiotice.
  - Ca tratament alternativ, se folosesc tetraciclinele (doxiciclină 100 mg x 2/zi, i.v. sau p.o.).
- Durata totală recomandată a terapiei este 10-14 zile la pacientul imunocompetent; o durată mai lungă (trei săptămâni) pare a fi potrivită pentru pacienţii imunodeprimaţi şi la cei care au boală avansată.
  - În cazul în care se utilizează azitromicina, datorită timpului de înjumătăţire lung, este suficientă o cură terapeutică de 5-10 zile.
  - Răspunsul clinic apare, de obicei, în 3-5 zile de la iniţierea tratamentului parenteral, care poate fi înlocuit în acest moment cu terapia orală.

Prognostic

Ratele de mortalitate sunt de aproximativ 80% în rândul pacienţilor imunosupresaţi care nu primesc terapie antimicrobiană adecvată precoce în evoluţia bolii. În cazul în care se administrează precoce tratamentul antibiotic adecvat, ratele de mortalitate în cazul pneumoniei comunitare cu *Legionella* în rândul pacienţilor imunocompetenţi variază între 0 şi 11%. Starea de oboseală, simptomele neurologice şi slăbiciunea pot persista > 12 luni.

Pentru mai multe informaţii, vezi Barlam T. F., Kasper D. L.: Infections Due to the HACEK Group and Miscellaneous Gram-Negative Bacteria, cap. 146, p. 1233; Sabria M., Yu V. L.: *Legionella* Infections, cap. 147, p. 136; Russo T. A., Johnson J. R.: Diseases Caused by Gram-Negative Enteric Bacilli, cap. 149, p. 1246; Paterson D. L., Peleg A. Y.: *Acinetobacter* Infections, cap. 150, p. 1258; şi Ramphal R.: Infections Due to *Pseudomonas* Species and Related Organisms, cap. 152, p. 1266, în HPIM-18.

CAPITOLUL 100
Infecţii cauzate de diverşi bacilli Gram-negativi

BRUCELOZA

Microbiologie

Brucelele sunt bacili sau cocobacili Gram-negativi mici, neîncapsulaţi, imobili şi facultativ intracelulari. Genul *Brucella* include patru specii majore relevante clinic: *B.melitensis* (dobândită în principal de la capre, oi şi cămile), *B. suis* (de la porcine), *B. abortus* (de la bovine) şi *B. canis* (de la câini).

Epidemiologie

Brucella este transmisă prin ingestia, inhalarea sau expunerea cutanată sau mucoasă; la om, boala se asociază, de obicei, cu expunerea la animalele şi produsele lor infectate fie profesională (de exemplu, abatoare, ferme), fie casnică (de exemplu, consumul de alimente infectate, în special produse lactate). Prevalenţa globală a brucelozei este necunoscută din cauza dificultăţilor de diagnosticare şi a sistemelor de raportare ineficiente.

Manifestări clinice

Indiferent de specia infectantă specifică, bruceloza determină adesea unul dintre cele trei pattern-uri: o boală febrilă similară, dar mai puţin severă ca febra tifoidă, febră şi monoartrită, de obicei la nivelul genunchiului sau al şoldului,

TABRLUL 100-1 RADIOGRAFIA COLOANEI VERTEBRALE: DIFERENȚE ÎNTRE BRUCELOZĂ ȘI TUBERCULOZĂ

	Bruceloză	Tuberculoză
Localizare	Zona lombară, alte zone	Zona dorsolombară
Vertebre	Multiple sau adiacente	Adiacente
Discită	Tardivă	Timpurie
Corp vertebral	Intact până târziu în evoluție	Morfologic, se deteriorează timpuriu
Compresie de canal vertebral	Rară	Frecventă
Epifizită	Anterosuperioară (semnul Pom)	În general: zona superioară și inferioară a discului, central, subperiostal
Osteofite	Anterolaterale (cioc de papagal)	Rareori
Deformări	Fixarea este rar întâlnită	Fixare anterioară, gibozitate
Recuperare	Scleroză, întregul corp	Variabilă
Abces paravertebral	De mici dimensiuni, bine localizat	Frecvent și pierdere discretă, proces transvers
Abcesul psoasului	Rar	Mai frecvent

la copiii mici (artrită septică) sau febră persistentă, stare de suferință acută și dureri lombare sau de genunchi la bărbații în vârstă (osteomielită vertebrală).

- Perioada de incubație, care poate dura de la o săptămână la câteva luni, este urmată de apariția febrei ondulante, a transpirațiilor, a stării de apatie, astenie și anorexie, și a simptomelor nespecifice (de exemplu, cefalee, mialgii și frisoane).
- Infecția cu *Brucella* poate produce limfadenopatie, hepatosplenomegalie, epididimoorhită, tulburări neurologice și abcese focale.
- Având în vedere febra persistentă și simptomele similare, tuberculoza este cel mai important diagnostic diferențial (Tabel 100-1).

Diagnostic

Personalul laboratorului trebuie avertizat asupra diagnosticului potențial pentru a-și lua măsurile de precauție pentru prevenirea expunerii profesionale.

- În 50-70% dintre cazuri, bacilul este cultivat cu succes. Culturile în care se folosesc sistemele BACTEC devin de obicei pozitive în 7-10 zile și pot fi considerate negative la 3 săptămâni.
- Testul PCR în probe de sânge sau țesuturi este mai sensibil, mai rapid și mai sigur comparativ cu cultura.
- Testul de aglutinare pentru IgM este pozitiv timpuriu în evoluția infecției. Un titru ≥ 1:160 este diagnostic în zonele neendemice, iar un titru ≥ 1:320, în zonele endemice.

TRATAMENT Bruceloza

- Schema terapeutică recomandată este streptomicina, 0,75-1 g/zi (sau gentamicină 5-6 mg/kgcorp zilnic), pentru 14-21 de zile, plus doxiciclină, 100 mg x 2/zi, pentru 6 săptămâni.
  - O schemă de tratament alternativ este reprezentată de rifampicină (600-900 mg/zi) plus doxiciclină (100 mg x 2/zi) pentru 6 săptămâni (este recomandarea curentă a OMS).
  - Boala neurologică semnificativă necesită cel puţin 3-6 luni de tratament, cu suplimentarea de ceftriaxonă la schema standard.
  - Endocardita necesită o schemă terapeutică cu patru medicamente (un aminoglicozid, rifampicină, o tetraciclină şi ceftriaxonă sau o fluorochinolonă) pentru cel puţin 6 săptămâni.
  - Rata recăderilor variază de la 5% la 20% şi depinde de antibioticele folosite; pacientul trebuie monitorizat cel puţin 2 ani.

TULAREMIA

Microbiologie şi epidemiologie

Tularemia este singura boală determinată de *Francisella tularensis*, un bacil mic, Gram-negativ, aerob, fiind un potenţial agent folosit în atacurile bioteroriste (Cap. 33).

- Infecţia umană este determinată de contactul cu insecte care înţeapă sau sunt hematofage (căpuşe şi muşte din familia *Tabanidae*, în special primăvara sau vara), cu animale sălbatice sau domestice (de exemplu, iepuri sălbatici, veveriţe) sau cu mediul.
  - Poarta de intrare este prin tegumente sau mucoase fie prin muşcătură sau înţepătură, fie prin excoriaţii inaparente; de asemenea, infecţia se poate produce prin ingestie sau pe cale inhalatorie.
  - Pentru a produce infecţia prin injectare în piele sau pe cale inhalatorie, sunt necesare mai puţin de 10 microorganisme.
- Mai mult de 50% dintre cazurile din SUA apar în Arkansas, Oklahoma, South Dakota şi Missouri.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubaţie de 2-10 zile, tularemia are adesea un debut brusc cu febră, frisoane, cefalee şi mialgii. Forma ulceroglandulară/glandulară de tularemie afectează 75-85% dintre pacienţi, dar pot apărea şi alte câteva sindroame cu manifestări sistemice.

- *Tularemia ulceroglandulară/glandulară*: semnul distinctiv al acestei forme este o ulceraţie indurată, eritematoasă, care se menţine 1-3 săptămâni; apare iniţial ca o leziune pruriginoasă sau sensibilă, care ulcerează ulterior, având margini bine delimitate şi un exsudat citrin; ulcerul dezvoltă progresiv o bază necrotică.
  - Limfadenopatia inghinală/femurală este mai frecventă la adulţi, ganglionii limfatici devin fluctuenţi şi abcedează spontan.
  - În tularemia ganglionară (5-10% dintre cazuri), leziunea cutanată poate să nu fie evidentă.

- *Tularemia oculoglandulară*: la aproximativ 1% dintre pacienți, infectarea conjunctivei – de obicei, prin contactul cu degetele infectate – determină o conjunctivită purulentă cu limfadenopatie regională și durere severă. Limfadenopatia preauriculară dureroasă este specifică tularemiei, deosebind-o de alte afecțiuni.
- *Tularemia orofaringiană* și *gastrointestinală*: dobândită prin inoculare orală (prin alimente sau degete contaminate), infecția se manifestă cu faringită și adenopatie cervicală, ulcerații intestinale, limfadenopatie mezenterică, diaree, greață, vărsături și dureri abdominale.
- *Tularemia pulmonară*: infecția este dobândită pe cale inhalatorie sau prin diseminare hematogenă în tularemia ulceroglandulară și în cea tifoidică. Semnele și simptomele sunt similare pneumoniei de alte etiologii (de exemplu, tuse neproductivă, dispnee, durere toracică pleuritică; radiografia toracică evidențiază opacități bilaterale, infiltrate lobare și leziuni cavitare).
- *Tularemia tifoidică*: cauzată prin inoculare faringiană sau GI, sau de bacteriemie, tularemia tifoidică se manifestă cu febră și semne de septicemie, în general fără leziuni cutanate sau limfadenopatie. Această formă este rezultatul unui inocul imens sau al unei afecțiuni preexistente imunodeprimante.

Diagnostic

Diagnosticul de tularemie este cel mai frecvent confirmat prin teste serologice, deși până la 30% dintre pacienții cu infecții vechi de 3 săptămâni prezintă seruri cu teste negative.
- Culturile sunt pozitive doar în 10% dintre cazuri; microorganismul cultivat reprezintă un risc semnificativ pentru personalul laboratorului.
- Testul PCR a fost utilizat pentru a detecta ADN-ul *F. tularensis* în probele clinice, în principal în tularemia ulceroglandulară.

TRATAMENT **Tularemia**

- Gentamicina (2,5 mg/kgcorp, i.v x 2/zi, pentru 7-10 zile) este considerat medicamentul de elecție; în cazul în care febra scade în 48-72 de ore de tratament, aceasta va fi administrată 5-7 zile.
  - Streptomicina (1 g i.m. la 12 ore, pentru 10 zile) este, de asemenea, eficientă, dar tobramicina nu are efect.
  - Doxiciclina este o altă alternativă, dar trebuie administrată cel puțin 14 zile, deoarece este singurul antibiotic bacteriostatic împotriva *F. tularensis*.
  - Vindecarea leziunilor cutanate și a ganglionilor limfatici durează 1-2 săptămâni. Poate apărea supurația tardivă a ganglionilor limfatici, cu țesut necrotic steril.

PESTA

Epidemiologie

Yersinia pestis este agentul etiologic al pestei (ciuma), o zoonoză sistemică febrilă care afectează în primul rând rozătoarele mici din zonele rurale ale Africii (unde apar 80% dintre toate cazurile de pestă), ale Asiei și ale Americii. După ce populația de rozătoare moare din cauza bolii, puricii (vectorul artropod) caută o nouă gazdă și pot transmite bacteria omului.

- În afară de înțepătura puricilor, infectarea omului se poate produce prin contactul direct cu țesuturile infectate sau prin picături respiratorii. Având în vedere posibilitatea transmiterii pe calea aerului, *Y. pestis* este considerată un potențial agent de bioterorism (Cap. 33).
- În SUA sunt declarate în medie 7 cazuri anual, majoritatea apărând în apropriere de „Four Corners“ (punctul de joncțiune al statelor New Mexico, Arizona, Colorado și Utah) și în vestul Californiei, sudul Oregonului și vestul Nevadei.

Manifestări clinice

Pe glob, pesta bubonică reprezintă 80-95% dintre toate cazurile de pestă, pesta septicemică primară – 10-20% dintre cazuri, iar pesta pulmonară primară – doar un număr mic de cazuri.

- *Pesta bubonică*: după o perioadă de incubație de 2-5 zile, debutul este brusc, cu febră (> 38°C), stare de rău, mialgii, amețeli și durere care crește progresiv în intensitate din cauza limfadenitei, în vecinătatea locului de inoculare a bacilului.
  - Ganglionul limfatic devine sensibil, se mărește în volum (bubon), cu consistență păstoasă, la palpare simțindu-se centrul indurat.
  - Cu tratament adecvat, febra se remite în 2-5 zile; fără tratament, infecția poate disemina și determina afecțiuni grave (de exemplu, pestă pneumonică secundară, meningită).
- *Pesta septicemică primară*: pacientul prezintă septicemie Gram-negativă neprecedată de limfadenopatie. Persoanele cu vârsta > 40 de ani au un risc mai mare de a dobândi această formă de pestă, deși poate apărea la toate grupele de vârstă.
- *Pesta pneumonică*: după o perioadă scurtă de incubație, care variază de la câteva ore la 3 zile, pacienții prezintă un debut brusc cu febră, semne și simptome nespecifice (de exemplu, cefalee, mialgii, vărsături) și manifestări respiratorii (de exemplu, tuse, dureri toracice, producere de spută cu hemoptizie).
  - Pneumonia, care este inițial segmentară, poate evolua la pneumonie lobară și apoi bilaterală.
  - Rata mortalității este de aproape 100% fără tratament și de > 50% cu tratament eficient.

Diagnostic

OMS recomandă un diagnostic inițial prezumtiv urmat de confirmare într-un laborator de referință.

- Probele adecvate pentru diagnosticul pestei bubonice, pneumonice și septicemice sunt: aspiratul din bubon (după injectarea unui mililitru de ser fiziologic), lichidul de lavaj bronhoalveolar sau spută și sânge. Colorațiile Gram, Wayson sau Wright-Giemsa ale acestor probe pot evidenția bacilii Gram-negativi bipolari.
- Având în vedere riscul potențial pentru personalul laboratorului, culturile pentru *Y. pestis* trebuie efectuate doar în laboratoare de referință, care utilizează imunofluorescența directă, PCR și/sau liza specifică produsă de un bacteriofag ca test de confirmare pentru identificare. Temperatura optimă de creștere este 25-29°C.
- În absența altor teste diagnostice pozitive, se poate face un diagnostic serologic.

TRATAMENT Pesta

- Medicamentele de elecție sunt streptomicina (1 g i.v. la 12 ore) sau gentamicina (5 mg/kgcorp i.v. la 24 de ore). Ca agenți alternativi se pot utiliza doxiciclina (200 mg/zi p.o./i.v. la 6 ore).
- În cazul pacienților cu pestă pneumonică spitalizați sau al celor cu suspiciune de pestă pneumonică, trebuie implementate măsuri de precauție în ceea ce privește calea respiratorie de transmitere cel puțin 48 de ore de la inițierea tratamentului.
- Profilaxia antimicrobiană postexpunere pentru 7 zile se recomandă persoanelor despre care se știe că au avut contact apropiat (< 2 m), domestic sau în spital, cu bolnavi de pestă pneumonică netratată. Pentru acest tip de profilaxie se utilizează doxiciclina (200 mg/zi p.o./i.v. în 1-2 doze), ciprofloxacină (1 g p.o. la 12 ore) sau TMP-SMX (320 mg de TMP p.o. la 12 ore).

INFECȚIE CU *BARTONELLA*

- Speciile de *Bartonella* sunt bacili Gram-negativi mici, facultativ intracelulari, care cauzează un spectru larg de sindroame infecțioase.
- Majoritatea speciilor de *Bartonella* s-au adaptat pentru a supraviețui în mamiferele domestice sau sălbatice, acestea devenind un rezervor pentru infecția umană; excepțiile sunt *B. baciliformis* și *B. quintana*, care nu sunt zoonotice.
- În general, manifestările clinice depind atât de specia de *Bartonella* infectantă, cât și de statusul imun al individului infectat.
- Tratamentul sindroamelor cauzate de *Bartonella* este redat în Tabelul 100-2.

BOALA ZGÂRIETURII DE PISICĂ (BZP)

Microbiologie și epidemiologie

B. henselae este agentul etiologic principal al BZP, deși rareori pot fi implicate și alte specii de *Bartonella*. Conform numelui, contactul (zgârietură, mușcătură, contactul cu saliva pisicii) cu o pisică tânără aparent sănătoasă reprezintă sursa primară de infecție. Adulții sunt afectați la fel de frecvent ca și copiii. În SUA, incidența estimată este de aproximativ 10 cazuri la 100 000 de persoane.

Manifestări clinice

Dintre pacienții cu BZP, 85-90% prezintă o boală tipică manifestată printr-o leziune (papulă, veziculă sau nodul) la locul mușcăturii, ulterior apărând limfadenopatie regională sensibilă la 1-3 săptămâni de la contactul infectant.

- Ganglionii axiliari și epitrohleari sunt cel mai frecvent implicați și supurează în 10-15% dintre cazuri.
- La aproximativ 50% dintre pacienți apar: febră, stare general de rău și anorexie.
- Boala atipică are manifestări extraganglionare (de exemplu, febră de origine necunoscută, manifestări oculare și neurologice, osteomielită).
- La pacienții imunocompetenți, boala se vindecă spontan, fără tratament, în câteva săptămâni sau luni.

TABLE 100-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC PENTRU INFECȚIILE PRODUSE DE SPECII DE *BARTOLELLA* LA ADULȚI

Afecțiune	Tratament administrat
Boala zgârieturii de pisică (BZP) tipică	Nu se recomandă de rutină; pentru pacienții cu limfadenopatie extinsă: azitromicină (500 mg p.o. în prima zi, apoi 250 mg p.o. zilnic, pentru 4 zile
Retinita BZP	Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) plus rifampicină (300 mg p.o. x 2/zi), pentru 4-6 săptămâni
Alte manifestări atipice a BZP[a]	La fel ca pentru retinită; durata tratamentului trebuie individualizată
Febra de tranșee sau bacteriemia cronică cu *B. quintana*	Gentamicină (3 mg/kgcorp i.v. zilnic, pentru 14 zile) plus doxiciclină (200 mg p.o. zilnic sau 100 mg p.o. x 2/zi), pentru 6 săptămâni
Suspiciune de endocardită cu *Bartonella*	Gentamicină[b] (1 mg/kgcorp i.v. la 8 ore pentru ≥ 14 zile) plus doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, pentru 6 săptămâni[c]), plus ceftriaxonă (2 g i.v. zilnic, pentru 6 săptămâni)
Endocardită confirmată cu *Bartonella*	Tratament ca pentru suspiciunea de endocardită minus ceftriaxona
Angiomatoză bacilară	Eritromicină[d] (500 mg p.o. x 2/zi, pentru 3 luni *sau* Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, pentru 4 luni)
Pelioza bacilară	Eritromicină[d] (500 mg p.o. x 2/zi pentru 4 luni *sau* Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, pentru 4 luni)
Bartoneloza (boala Carrión)	
Febra Oroya	Cloramfenicol (500 mg p.o./i.v. zilnic, pentru 14 zile) *plus* un alt antibiotic (de preferat, β-lactamic) *sau* Ciprofloxacină (500 mg p.o. x 2/zi pentru 10 zile
Verruga peruana	Rifampicină (10 mg/kgcorp p.o. zilnic, până la maximum 600 mg/zi pentru 14 zile *sau* Streptomicină (15-20 mg/kg corp i.m. zilnic, pentru 10 zile)

[a] Nu există date concludente despre eficiența tratamentului pentru BZP encefalitică și hepatosplenică. Administrarea aceluiași tratament ca pentru retinită este adecvată.

[b] Unii specialiști recomandă gentamicină în doze de 3 mg/kg corp i.v. zilnic. Dacă gentamicina este contraindicată, se poate adăuga rifampicină (300 mg p.o. x 2/zi) la doxiciclină pentru endocardita cu *Bartonella*.

[c] Unii specialiști recomandă extinderea duratei tratamentului cu doxiciclină pentru 3-6 luni.

[d] Probabil că și alte macrolide sunt eficiente, putând substitui eritromicina sau doxiciclina.

Sursă: recomandările sunt modificate după Rollain J.M. și colab.: *Recomandations for treatment of human infections caused by* Bartonella *species*. Antimicrob Agents Chemother 48:1921, 2004.

Diagnostic

Testarea serologică este cel mai frecvent folosită, dar sensibilitatea şi specificitatea variază. Seroconversia se poate produce în câteva săptămâni. Speciile de *Bartonella* sunt dificil de cultivat, dar testul PCR în ţesutul ganglionar, leziunea primară de inoculare sau puroi este foarte sensibil şi specific.

ANGIOMATOZA ŞI PELIOZA BACILARĂ

Angiomatoza bacilară este cauzată de *B. henselae* şi *B. quintana*, în timp ce pelioza este produsă de *B. hanselae*. Aceste afecţiuni apar la pacienţii infectaţi cu HIV, al căror număr de limfocite T-CD4+ este mai mic de 100/μL.

- Pacienţii cu angiomatoză bacilară prezintă una sau mai multe leziuni cutanate nedureroase, care pot fi de culoare cafenie, roşie sau violacee. De asemenea, pot apărea mase sau noduli, plăci ulceroase sau verucoase. *B. quintana* se poate asocia cu leziuni osoase litice, în primul rând la nivelul oaselor lungi.
- Pelioza este o afecţiune limfoproliferativă, caracterizată prin structuri chistice umplute cu sânge, prezente în special la nivelul ficatului, al splinei şi al ganglionilor limfatici. La examinarea imagistică, sunt evidenţiate de obicei zone hepatice hipodense.
- Ambele afecţiuni sunt diagnosticate pe baza aspectelor histopatologice. Hemoculturile pot fi pozitive.

FEBRA DE TRANŞEE

- Febra de tranşee (febra de cinci zile) este cauzată de *B. quintana*, care este transmisă prin păduchii de corp la singurul rezervor animal: omul.
- Mult mai rară în prezent comparativ cu perioada Primului Război Mondial, această afecţiune afectează astăzi în primul rând persoanele fără locuinţă.
- După o perioadă de incubaţie de 15-25 de zile, boala variază clasic de la o afecţiune febrilă uşoară până la o afecţiune recurentă sau prelungită şi debilitantă. Febra este adesea periodică, având episoade de 4-5 zile separate de perioade afebrile de aproximativ 5 zile.
- Diagnosticul necesită identificarea *B. quintana* în hemoculturi.
- Netratată, infecţia durează 4-6 săptămâni, decesul fiind rar.

ENDOCARDITA PRODUSĂ DE *BARTONELLA*

Speciile de *Bartonella* (în principal *B. quintana* sau *B. hansae*) reprezintă o cauză importantă de endocardită cu culturi negative. Manifestările bolii sunt similare endocarditei acute de orice etiologie (Cap. 89). Chiar dacă sunt incubate pe perioade mai lungi (până la 6 săptămâni), hemoculturile se pozitivează doar în aproximativ 25% dintre cazuri. Testarea serologică sau PCR pentru *Bartonella* din ţesutul valvular cardiac sunt utile pentru stabilirea diagnosticului la pacienţii cu hemoculturi negative.

BARTONELOZA (BOALA CARRIÓN)

Bartoneloza este o infecţie bifazică produsă de *B. bacilliformis*, care se transmite prin musca de nisip. Este frecventă în văile munţilor Anzi din Peru, Ecuador şi Columbia.

- *Febra Oroya* este forma sistemică iniţială, bacteriemică, iar verruga peruană este manifestarea tardivă, eruptivă.

- Febra Oroya se manifestă fie ca o boală febrilă bacteriemică nespecifică, fără anemie, fie ca o anemie hemolitică severă, cu hepatomegalie şi icter cu debut acut.
  - În verruga peruană, leziunile cutanate vasculare de culoare roşie, asemănătoare hemangiomului, de dimensiuni variate, apar fie la câteva săptămâni sau luni după boala sistemică, fie fără un istoric sugestiv anterior. Leziunile persistă de la câteva luni până la un an.
- În boala sistemică, pe frotiurile de sânge colorate Giemsa se evidenţiază bacilii tipici intraeritrocitari, iar culturile din sânge şi măduva hematogenă sunt pozitive; pot fi utile şi testele serologice. Biopsia este necesară pentru confirmarea diagnosticului de verruga peruană.

Pentru mai multe informații, vezi Corbel M. J., Beeching N. J.: Brucellosis, cap. 157, pag. 1296; Jacobs R. F., Schulze G. E.: Tularemia, cap. 158, pag. 1301; Prentice M. B.: Plague and Other *Yersinia* Infections, cap. 159, pag. 1305; și Giladi M., Ephros M.: *Bartonella* Infections, Including Cat-Scratch Disease, cap. 160, pag. 1314, în HPIM-18.

CAPITOLUL **101**
Infecțiile cu germeni anaerobi

DEFINIȚII

- *Bacterie anaerobă*: necesită presiune scăzută a oxigenului pentru a creşte; nu creşte pe suprafaţa mediilor solide în 10% CO_2.
- *Bacterie microaerobică*: creşte într-o atmosferă de 10% CO_2 sau în condiţii aerobe şi anaerobe, dar cel mai bine creşte dacă este prezentă chiar şi o cantitate mică de oxigen atmosferic.
- *Bacterie facultativă*: creşte în prezenţa sau în absenţa oxigenului.

TETANOSUL

Microbiologie, epidemiologie și patogeneză

Tetanosul este o afecţiune caracterizată prin tonus muscular crescut şi spasme cauzate de tetanospasmină („toxina tetanică"), o toxină elaborată de *Clostridium tetani.*

- *C. tetani* este un bacil anaerob, sporulat, Gram-pozitiv, care este distribuit ubicuitar în sol şi ai cărui spori sunt foarte rezistenţi.
- Tetanosul este o boală comună din cauza ratei scăzute de vaccinare. În anul 2006, aproximativ 290 000 de personae – majoritatea din Asia de Sud-Est şi Africa – au murit din cauza tetanosului; infecţiile materne şi neonatale reprezintă aproximativ 60% dintre aceste decese. În anul 2007, în SUA au fost raportate doar 28 de cazuri.
- După ce sporii au contaminat plaga (de obicei, o plagă înţepată sau, în cazul nou-născuţilor, bontul ombilical) şi ajung într-un mediu anaerob adecvat (de exemplu, ţesut devitalizat), bacilul proliferează şi eliberează toxina.

- Toxina blochează eliberarea neurotransmițătorilor inhibitori (glicină și acid gama-aminobutiric) în terminațiile presinaptice, rigiditatea rezultând prin creșterea ratei de descărcare a neuronului motor alfa.
- O doză de toxină de 2,5 mg/kgcorp poate fi fatală.

Manifestări clinice

C. tetani produce o boală locală ușoară la nivelul mușchilor din apropierea plăgii sau o boală generalizată mult mai gravă (de exemplu, tetanosul nou-născutului).

- În cazul implicării nervilor cranieni în tetanosul cefalic localizat, pot prezenta obstrucție a căilor aeriene din cauza spasmului musculaturii faringiene sau laringiene, situație asociată cu un prognostic nefavorabil.
- Simptomele precoce ale tetanosului generalizat includ: trismus (imposibilitatea de a deschide gura), durere și rigiditate musculară, dureri lombare și dificultăți de înghițire. Pe măsură ce boala progresează, apar spasme musculare dureroase, care uneori sunt suficient de puternice pentru a produce fracturi.
  - Fără suport ventilator, insuficiența respiratorie este cea mai frecventă cauză de deces în tetanos.
  - Disfuncția sistemului autonom (de exemplu, tensiune arterială labilă, stază GI, secreții traheale crescute, insuficiență renală prin debit crescut) este maximă în a doua săptămână a tetanosului sever, iar decesul printr-un eveniment cardiovascular devine riscul major.

Diagnostic

Diagnosticul de tetanos se stabilește pe baza datelor clinice. Culturile efectuate din plăgi oferă confirmarea diagnosticului.

TRATAMENT **Tetanos**

- Scopul tratamentului timpuriu este eliminarea sursei de toxină și neutralizarea toxinei circulante.
  - Plaga de intrare trebuie identificată, curățată și debridată de materialul necrotic pentru a îndepărta focarele anaerobe de infecție și a preveni producerea în continuare de infecții.
  - Metronidazolul (400 mg intrarectal sau 500 mg i.v. la 6 ore, pentru 7 zile) este medicamentul de elecție. Penicilina (100 000-200 000 UI/kg corp zilnic) reprezintă o alternativă, dar, teoretic, poate crește spasmele.
  - Antitoxina trebuie administrată cât mai curând posibil.
  - Tratamentul standard constă în administrarea i.m. a unei singure doze de globulină tetanică imună (TIG; 3 000-6 000 UI) sau antitoxină ecvină (10 000-20 000 UI). Administrarea intratecală de TIG (50-1 500 UI) inhibă progresia bolii și are rezultate mai bune comparativ cu TIG administrată i.m.
- TIG este de preferat deoarece are un risc mai scăzut de reacție anafilactică.
- Monitorizarea și îngrijirea suportivă trebuie făcute într-un mediu calm și liniștit, deoarece lumina și zgomotul pot declanșa spasmele.
  - Spasmele sunt controlate prin sedare profundă cu benzodiazepine, clorpromazină și/sau fenobarbital; de asemenea, sulfatul de magneziu poate fi folosit ca relaxant muscular. Doza necesară pentru a controla

spasmele cauzează depresie respiratorie; de aceea, spasmele sunt greu de controlat în locații unde nu există posibilitatea ventilației mecanice.
  - Instabilitatea cardiovasculară în tetanosul sever este dificil de tratat; pot fi necesare sedarea profundă (de exemplu, cu sulfat de magneziu sau morfină) sau administrarea de agenți cu acțiune scurtă care lucrează specific pe sistemul cardiovascular (de exemplu, esmolol, antagoniști de calciu, inotropi).
- Recuperarea după tetanos poate dura 4-6 săptămâni. Pacientul recuperat trebuie vaccinat deoarece boala naturală nu induce imunitate.

Profilaxie

Vaccinarea antitetanică previne boala.

- Schema de vaccinare tip „catch-up" recomandă o serie primară de trei doze urmată de încă două doze pentru adolescenții neimunizați. Pentru persoanele care au primit seria primară completă în copilărie, dar nu au primit rapeluri, se recomandă două doze la interval de 4 săptămâni.
- Indivizii cu plăgi predispuse la tetanos trebuie imunizați dacă statusul lor vaccinal este incomplet sau necunoscut, ori dacă au trecut peste 10 ani de la ultima doză. Pacienții cu plăgi care nu sunt considerate curate sau minore trebuie, de asemenea, imunizați pasiv cu TIG.

Prognostic

Prognosticul este nefavorabil la pacienții cu perioadă scurtă de incubație (intervalul dintre producerea plăgii și apariția primului simptom) sau o perioadă scurtă de la apariția primului simptom până la primul spasm generalizat.

BOTULISMUL

Microbiologie, epidemiologie și patogeneză

Botulismul este o boală paralitică produsă de neurotoxine elaborate de *Clostridium botulinum*, o bacterie anaerobă, Gram-pozitivă, care formează spori, precum și de alte specii de *Clostridium*.

- Neurotoxina botulinică determină inhibarea eliberării acetilcolinei la nivelul joncțiunilor neuromusculare printr-un mecanism enzimatic.
  - Toxinele de *C. botulinum* tip A, B, E și (rareori) F produc boala la oameni, toxina tip A cauzând sindromul cel mai sever.
  - Toxina tip E se asociază cu epidemiile prin produse de pește.
- Transmiterea se produce prin consumul de alimente contaminate cu toxină botulunică, dar și prin contaminarea plăgilor cu spori.
  - În Statele Unite, botulismul alimentar se asociază cu conservele preparate în casă.
  - Botulismul la sugari este cea mai comună formă de boală în SUA, cu aproximativ 80-100 de cazuri raportate anual.
- Toxina este sensibilă la căldură (se inactivează prin expunerea la temperatura de 100°C timp de 10 minute), dar sporii sunt foarte rezistenți la căldură (se inactivează prin expunere la 116-121°C, prin sterilizare cu aburi sau în vasele cu presiune); aceste proprietăți subliniază importanța preparării termice adecvate a alimentelor.

- Toxina botulinică este cea mai toxică substanță cunoscută, existând preocupări în ceea ce privește folosirea ei în actele bioteroriste (Cap. 33).

Manifestări clinice

Cazurile de botulism se pot clasifica în: (1) botulismul alimentar; (2) botulismul plăgilor; (3) botulismul sugarilor; și (4) toxemia intestinală a adultului, similară botulismului la sugar. Boala se manifestă ca o paralizie simetrică de nervi cranieni (diplopie, disartrie, disfonie, ptozăși/sau disfagie), urmată de paralizie simetrică flască descendentă care progresează spre insuficiență respiratorie și deces.

- *Botulismul alimentar* apare la 18-36 de ore după ingestia alimentului contaminat cu toxină și variază ca severitate de la ușoară la fatală (în 24 de ore). Greața, vărsăturile și durerile abdominale pot precede sau pot urma debutului paraliziei; constipația cauzată întotdeauna prezentă. Tipic, febra este absentă.
- *Botulismul plăgilor*: când rănile sunt contaminate cu spori de *C. botulinum*, sporii pot germina la forme vegetative care produc toxină. Sindromul clinic seamănă cu forma alimentară, cu excepția simptomelor GI care sunt de obicei absente.
- În botulismul sugarului și în toxemia intestinală a adultului, sporii germinează în intestine și produc toxina, care este absorbită, producând astfel infecția. La sugari, afecțiunea a fost asociată cu consumul de miere contaminată, de aceea, mierea nu trebuie dată copiilor cu vârsta < 12 luni. Pacienții adulți predispuși la această boală prezintă unele anomalii anatomice sau funcționale intestinale sau au primit de curând tratament cu antibiotic (care a modificat flora normală intestinală).

Diagnostic

Diagnosticul de botulism trebuie suspectat pe baza datelor clinice și este confirmat prin identificarea toxinei în probele clinice (ser, materii fecale, aspirat gastric, material din plagă), prin bioteste la șoareci (provoacă paralizia șoarecelui după injectare de material contaminat).

- Rezultatul este disponibil în 48 de ore, astfel că decizia clinică (de exemplu, administrarea toxinei botulunice) trebuie luată în absența acestuia.
- Testul poate fi negativ chiar dacă pacientul are botulism; pot fi necesare teste adiționale pentru a exclude alte afecțiuni.

TRATAMENT Botulism

- Tratamentul necesită în primul rând măsuri suportive și administrarea imediată a antitoxinei botulinice – singurul tratament specific.
  - La adulți, se administrează antitoxină ecvină, iar sugarii trebuie tratați cu antitoxină de origine umană.
  - În botulismul plăgilor, plăgile suspecte și abcesele trebuie explorate, curățate, debridate și drenate promp. Tratamentul antibiotic (de exemplu, penicilina) trebuie ghidat de judecata clinică, căci beneficiul acestui tratament nu este dovedit.

Prognostic

Legarea toxinei de celulele nervoase este ireversibilă, dar terminațiile nervoase se regenerează. În general, 95% dintre pacienți se pot recupera complet, dar acest proces poate dura mai multe luni.

ALTE INFECȚII CLOSTRIDIENE

Microbiologie și patogeneză

Clostridiile sunt bacterii Gram-pozitive pleiomorfe, care formează spori. Majoritatea speciilor sunt obligatoriu anaerobe; unele dintre ele (de exemplu, *C. septicum*, *C. tertium*) pot creşte – dar nu produc spori – în aer.

- La om, clostridiile sunt prezente în mod normal în flora colonului, în tractul genital al femeilor şi în mucoasa orală.
- Speciile de *Clostridium* produc mai multe toxine proteice decât orice alt gen bacterian; toxina epsilon de *C. perfringes* este aproape cea mai letală toxină şi este considerată un agent potențial de bioterorism (Cap. 33).

Epidemiologie și manifestări clinice

Infecțiile clostridiene grave variază de la intoxicații (de exemplu, toxiinfecție alimentară, tetanos) până la colită/enterită necrozantă, bacteriemie, mionecroză şi sindromul şocului toxic (SST).

- *Contaminarea plăgilor cu clostridii*: dintre plăgile traumatice deschise, 30-80% sunt contaminate cu clostridii. Diagnosticul şi tratamentul infecțiilor clostridiene trebuie să se bazeze pe semnele şi simptomele clinice, având în vedere că clostridiile sunt izolate cu frecvență egală atât din plăgile supurate, cât şi din plăgile vindecate.
- *Infecțiile polimicrobiene implicând clostridiile* – speciile de clostridii pot fi implicate în infecții localizate oriunde în organism; 66% dintre infecțiile abdominale legate de compromiterea integrității mucoasei sunt cauzate de clostridii (cel mai frecvent *C. ramosum*, *C. parfringes* şi *C. bifermentans*).
- *Infecțiile enterice clostridiene*: variază de la toxiinfecție alimentară şi colită asociată antibioticelor (Cap. 91) până la necroză extinsă a intestinului (de exemplu, enterita necrozantă şi enterocolita necrozantă, cauzate de *C. perfrigens* tip C şi, respectiv, tip A).
- *Bacteriemia clostridiană: C. perfringens* cauzează 79% dintre bacteriemiile clostridiene; când se asociază cu mionecroza, bacteriemia clostridiană are un prognostic grav.
  - *C. septicum* se asociază, de asemenea, cu bacteriemie (< 5% dintre cazuri). Peste 50% dintre pacienții cu bacteriemie determinată de *C. septicum* au o anomalie sau un neoplasm GI. De asemenea, neutropenia (de orice cauză) se asociază cu bacteriemia clostridiană.
    - Pacienții cu bacteriemie clostridiană – în special cauzată de *C. septicum* – necesită tratament imediat deoarece poate metastaza și cauza micronecroză spontană.
- *Infecții clostridiene ale pielii și ale țesuturilor moi*: infecția necrozată a țesuturilor moi este rapid progresivă și se caracterizează prin distrugere tisulară masivă, formarea de gaz în țesuturi și șoc. Majoritatea pacienților prezintă durere severă, crepitații, indurație maronie cu evoluție rapidă spre supurație, bule violacee și tahicardie.

- *Mionecroza clostridiană (cangrena gazoasă)*: este însoțită de bacteriemie, hipotensiune arterială și insuficiență multiorganică; este invariabil fatală dacă nu este tratată.
  - Dacă este cauzată de un traumatism, cangrena gazoasă are o perioadă de incubație de 6 ore până la mai puțin de 4 zile. Caracteristic, începe cu o durere intensă apărută brusc în regiunea plăgii și un exsudat redus serosangvinolent, urât mirositor, cu bule de gaz.
  - Cangrena gazoasă spontană apare în urma însămânțării hematogene a mușchiului normal cu clostridii toxicogene dintr-o sursă GI. Starea de confuzie, durerea externă în absența unui traumatism și febra ridică un grad înalt de suspiciune.
- *SST*: infecția endometrială clostridiană (în special cu *C. sordellii*) este legată de obicei cu sarcina și evoluează rapid la SST și deces.
  - Manifestările sistemice, incluzând edemul, revărsatele, leucocitoza masivă (50 000-200 000/μL) și hemoconcentrația (Ht – 75-80%), sunt urmate de apariția bruscă a hipotensiunii arteriale și a insuficienței multiorganice.
  - Febra este absentă de obicei.
- Alte infecții cutanate și ale țesuturilor moi determinate de clostridii sunt: celulita crepitantă (care implică țesutul subcutanat sau retroperitoneal la pacienții cu diabet zaharat), celulita și abcesul produse de *C. histoliticum* și endoftalmita cauzată de *C. sordellii* sau *C. perfringens*

Diagnostic

Izolarea clostridiilor din diverse locuri nu indică o boală severă; de aceea, trebuie avute în vedere și manifestările clinice.

TRATAMENT **Alte infecții clostridiene**

În Tabelul 101-1 sunt listate schemele terapeutice recomandate în infecțiile clostridiene.

INFECȚII CU MICROORGANISME ANAEROBE MIXTE

Microbiologie, epidemiologie și patogeneză

Bacteriile anaerobe nesporulate sunt componente importante ale florei normale de la nivelul suprafețelor mucoase din cavitatea bucală, tractul GI inferior, piele și tractul genital feminin, contribuind la desfășurarea normală a funcțiilor fiziologice, metabolice și imunologice ale gazdei.

- Majoritatea bacteriilor anaerobe sunt relativ aerotolerante și pot supraviețui aproximativ 72 de ore în prezența unui nivel scăzut de oxigen.
  - Bacteriile anaerobe relevante clinic sunt: cocii Gram-pozitivi (de exemplu, speciile de *Peptostreptococcus*), bacilii Gram-pozitivi (de exemplu, clostridiile care produc spori și *Propionibacterium acnes*) și bacilii Gram-negativi (de exemplu, grupul *B. fragilis* din flora colonică normală, speciile de *Fusobacterium* din cavitatea bucală și tractul GI, speciile de *Prevotella* din cavitatea bucală și tractul genital al femeilor și speciile de *Porphyromonas* din flora orală.
- Infecțiile cauzate de anaerobi sunt tipic polimicrobiene (incluzând cel puțin o bacterie anaerobă și uneori bacterii microaerofile și facultative) și se produc

TABELUL 101-1 TRATAMENTUL INFECȚIILOR CLOSTRIDIENE

Infecție	Tratament antibiotic	Alergia la penicilină	Tratament adjuvant/ observații
Contaminarea plăgii	Nu	—	—
Infecții polimicrobiene anaerobe implicând clostridiile (de exemplu, de perete abdominal, ginecologice)	Ampicilină (2 g i.v. la 4 ore) *plus* clindamicină (600-900 mg i.v. la 6-8 ore) *plus* ciprofloxacină (400 mg i.v. la 6-8 ore)	Vancomicină (1 g i.v. la 12 ore) *plus* metronidazol (500 mg i.v. la 6 ore) *plus* ciprofloxacină (400 mg i.v. la 6-8 ore)	Trebuie inițiată terapia empirică Tratamentul se bazează pe rezultatele colorației Gram, ale culturilor și ale testelor de sensibilitate. Se adaugă antibiotice cu acoperire Gram-negativă, dacă este indicat
Septicemie clostridiană	Penicilină (3-4 milioane de unități i.v. la 4-6 ore) *plus* clindamicină (600-900 mg i.v. la 6-8 ore)	Clindamicină în monoterapie *sau* Metronidazole *sau* Vancomicină La fel ca pentru infecțiile polimicrobiene (vezi mai sus)	Bacteriemia tranzitorie fără semne de toxicitate sistemică poate fi nesemnificativă clinic
Cangrenă gazoasă	Penicilină (4 milioane de unități i.v. la 4-6 ore) *plus* clindamicină (600-900 mg i.v. la 6-8 ore)	Cefoxitin (2 g i.v. la 6 ore) *plus* clindamicină (600-900 mg i.v. la 6-8 ore)	Sunt extrem de importante explorarea chirurgicală de urgență și debridarea. Trebuie luată în considerare terapia cu oxigen hiperbar după inițierea tratamentului chirurgical și antibiotic

când microorganismele penetrează un loc anterior steril care prezintă o reducere a potențialului oxido-reducător – de exemplu, prin ischemia țesutului, traumatism, intervenție chirurgicală, perforarea unui viscer, șoc sau aspirație. Factorii implicați în patogeneza infecției cu anaerobi sunt: sinergia bacteriană, factorii de virulență bacteriană și mecanismele formării abcesului.

- Anaerobii reprezintă 0,5-12% dintre toate cazurile de bacteriemie, iar *B. fragilis* este izolat în 35-80% dintre cazuri.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale infecţiilor cu anaerobi depind, în parte, de localizarea anatomică.

- *Infecţiile cavităţii bucale, ale capului şi ale gâtului*: infecţiile odontogene (de exemplu, cariile dentare, boala periodontală, gingivita) sunt frecvente, diseminează local şi pot pune în pericol viaţa pacientului.
  - Gingivita necrozantă ulcerativă acută (gura scobită, stomatita Vincent) se asociază cu gingii dureroase, sângerânde, respiraţie fetidă, ulceraţii cu exsudat de culoare gri, afectând de obicei copiii malnutriţi, pacienţii cu leucemie sau cu boli debilitante. Se produce distrugerea masivă osoasă şi a ţesuturilor moi. Leziunile se vindecă, lăsând defecte desfigurante.
  - Infecţia necrozantă acută a faringelui se asociază cu gingivita ulcerativă. Simptomele includ: dureri în gât foarte intense, respiraţie fetidă, senzaţie de asfixiere; pilierii tonsilari sunt tumefiaţi, roşii, ulceraţi şi acoperiţi cu o membrane de culoare gri. Aspiraţia materialului infectat poate duce la formarea de abcese pulmonare.
  - Infecţia perifaringiană include abcesul peritonsilar (cauzat de o floră mixtă – anaerobi şi streptococci grup A) şi infecţia spaţiului submandibular (*angina Ludwig*), care porneşte de obicei de la al doilea sau al treilea molar, în 80% dintre cazuri, şi se manifestă prin tumefierea ţesuturilor (poate determina obstrucţie respiratorie), durere, trismus şi deplasarea limbii.
  - Sinuzita şi otita cronică (Cap. 64) sunt frecvent determinate de anaerobi.
  - Complicaţiile infecţiilor cu anaerobi ale cavităţii bucale, ale capului şi ale gâtului sunt: sindromul Lemierre, osteomielita, infecţiile SNC (de exemplu, abcesul cerebral sau epidural, empiemul subdural), mediastinită, infecţiile pleuropulmonare şi diseminarea hematogenă.
    - Sindromul Lemierre, care este în mod tipic cauzat de *Fusobacterium necrophorum*, este o infecţie orofaringiană acută cu tromboflebită secundară septică a venei jugulare interne şi metastaze, cel mai frecvent în plămâni.
    - Infecţia pleuropulmonară include pneumonia de aspiraţie (care este greu de deosebit de pneumonia chimică produsă de aspiraţia de suc gastric), pneumonia necrozată, abcesul pulmonar şi empiemul pulmonar. Pneumonia bacteriană de aspiraţie se asociază cu un reflex de vărsătură redus, afectarea înghiţirii sau status mintal alterat; abcesul pulmonar anaerob provine de obicei dintr-o sursă dentară.
- *Infecţii intraabdominale*: vezi Cap. 90.
- *Infecţiile pelviene*: vezi Cap. 92 pentru mai multe detalii. Bacteriile anaerobe, de obicei în combinaţie cu coliformii, sunt izolate la majoritatea femeilor cu infecţii ale tractului genital (de exemplu, abcesul glandelor Bartholin, salpingita, abcesul tuboovarian, endometrită) care nu sunt produse de germeni transmişi pe cale sexuală. Patogenii anaerobici sunt: *Bacteroides fragilis*, specii de *Prevotella* (*bivia, disiens, melaninogenica*), coci anaerobi şi specii de *Clostridium*.
- *Infecţiile pielii şi ale ţesuturilor moi*: vezi Cap. 93 pentru mai multe detalii. Aceste afecţiuni apar cel mai frecvent în zone predispuse contaminării cu fecale sau secreţii de la nivelul căilor aeriene superioare.

TABELUL 101-2 TRATAMENTUL INFECȚIILOR GRAVE PRODUSE DE CEI MAI FRECVENȚI BACILI ANAEROBI GRAM-NEGATIVI

Terapie de elecție	Doză	Schemă de administrare[a]
Metronidazol[b]	500 mg	La 6 ore
Ticarcilină/acid clavulanic	3,1 g	La 4 ore
Piperacilină, tazobactam	3,375 g	La 6 ore
Imipenem	0,5 g	La 6 ore
Meropenem	1,0 g	La 8 ore

[a] Vezi capitolele pentru boli specifice în HPIM-18 pentru recomandări despre durata terapiei.
[b] În general, trebuie utilizat în conjuncție cu medicamente active împotriva microorganismelor aerobe sau facultative.
Notă: toate medicamentele se administrează i.v.

- *Infecțiile osoase și articulare*: apar de obicei în apropierea unei infecții a țesuturilor moi. Actinomicoza este cauza principală a infecțiilor osoase cu anaerobi; în cazul artritelor septice anaerobe, germenii cel mai frecvent izolați aparțin speciei *Fusobacterium*.

Diagnostic

Pentru a diagnostica infecția cu anaerobi prin culturi din probe clinice, există trei pași esențiali: (1) recoltarea corespunzătoare a probelor, cu evitarea contaminării cu flora normală, (2) transportul rapid al probelor către laboratorul de microbiologie, într-un mediu de transport anaerob, și (3) manevrarea corespunzătoare a probelor. O probă cu miros fetid indică adesea (fiind aproape patognomonică) o infecție anaerobă.

TRATAMENT Infecții cu microorganisme anaerobe mixte

- Reușita tratamentului infecțiilor anaerobe presupune o combinație între antibiotice adecvate (Tabel 101-2), rezecție chirurgicală sau debridarea țesuturilor devitalizate și drenaj.
  - Având în vedere că cele mai multe infecții cu bacterii anaerobe implică și aerobi, schemele terapeutice trebuie să includă antibiotice active împotriva ambelor clase de bacterii.
  - Infecțiile supradiafragmatice reflectă de obicei flora orodentală, care include microorganisme ce produc beta-lactamază. De aceea, tratamentul trebuie să includă clindamicină, combinația un beta-lactam/inhibitor de beta-lactamază, sau metronidazol în combinație cu un medicament activ împotriva microaerofililor și a streptococilor aerobi.
  - Infecțiile subdiafragmatice trebuie tratate cu antibiotice active împotriva speciilor de *Bacteroides* (de exemplu, metronidazol, combinații de beta-lactamice/inhibitori de beta-lactamaze sau carbapenemi. De asemenea, tratamentul trebuie să acopere flora aerobă Gram-negativă, incluzând enterococi (de exemplu, ampicilină sau vancomicină) atunci când este indicat.
- Pacienții cu infecții anaerobe care nu răspund la tratament sau prezintă recăderi trebuie reevaluați, cu luarea în considerare a efectuării drenajului și a debridării chirurgicale. De asemenea, trebuie urmărită suprainfecția cu bacterii facultative rezistente Gram-negative sau bacterii aerobe.

Pentru mai multe informații, vezi Thwaites C. L., Yen L. M.: Tetanus, cap. 140, p. 1197; Sobel J., Maslanka S.: Botulism, cap. 141, p. 1200; Bryant A. E., Stevens D. L.: Gas Gangrene and Other Clostridial Infections, cap. 142, p. 1204; și Kasper D. L., Cohen-Poradosu R.: Infections Due to Mixed Anaerobic Organisms, cap. 1331, în HPIM-18.

CAPITOLUL 102

Nocardioza și actinomicoza

NOCARDIOZA

Microbiologie

Speciile de *Nocardia* sunt filamente Gram-pozitive, ramificate, încovoiate, care, de obicei, sunt acido-alcoolo-rezistente. Aceste actinomicete saprofite aerobe sunt frecvent prezente în sol.

- Nouă specii sau specii complexe au fost cel mai frecvent asociate cu infecția umană.
- Speciația de nocardia este exclusă în cele mai multe laboratoare clinice deoarece este aproape imposibil fără tehnici filogenetice moleculare.
- *Nocardia brasiliensis* este cel mai frecvent asociată cu leziuni cutanate localizate.

Epidemiologie

Nocardioza apare oriunde pe glob, având o incidență de aproximativ 0,375 de cazuri la 100 000 de persoane în țările occidentale. Riscul de boală este mai mare la persoanele cu imunitate celulară deficientă – de exemplu, limfom, transplant, tratament cu glucocorticoizi sau infecții cu HIV cu < 250 celule T CD4+/μL.

Patogeneză

Pneumonia și boala diseminată apar după inhalarea miceliilor bacteriene fragmentate.

- Nocardioza produce abcese sau infiltrație de neutrofile și necroză.
- Nocardiile și-au dezvoltat o serie de mecanisme care le permite să supraviețuiască în fagocite.

Manifestări clinice

- **Boala pulmonară**: pneumonia este de obicei subacută; pacienții solicită asistență medicală la câteva zile sau săptămâni, dar boala poate fi acută la cei cu sistem imunitar compromis.
  - Manifestările clinice includ: tuse productivă pronunțată cu cantități mici de spută groasă și purulentă, febră, anorexie, pierdere în greutate și stare generală modificată; dispneea, hemoptizia și durerea pleuritică sunt mai rare.

- radiografia pulmonară poate evidenția infiltrat nodular unic sau multiplu, cu dimensiuni variabile, care tind să furnizeze cavități. La 25% dintre pacienți apare empiemul pulmonar.
- Diseminarea extrapulmonară apare la > 50% dintre cazuri.

- **Boala extrapulmonară**: în 20% dintre cazurile de boală diseminată, plămânii nu sunt afectați.
  - Diseminarea nocardială se manifestă cu abces subacut cerebral (cel mai frecvent), cutanat, renal, osos și/sau muscular.
  - Abcesul cerebral este, de obicei, supratentorial, frecvent multiloculat, unic sau multiplu, are tendință să dreneze în ventriculi sau în spațiul subarahnoidian.
  - Meningita este rară, iar nocardiile se izolează greu din LCR.
- **Boala care urmează inoculării transcutanate**: poate avea trei forme: celulită, sindrom limfocutanat sau actinomicetom.
  - *Celulita* debutează la 1-3 săptămâni de la leziunea cutanată (adesea contaminată cu pământ).
    - Leziunile ferme, dureroase, eritematoase, calde și nefluctuante pot implica structurile subiacente, dar diseminarea este rară.
    - *N. brasiliensis* și specii din complexul *N. otitidiscaviarum* sunt cel mai frecvent implicate în apariția celulitei.
  - *Sindromul limfocutanat*: este asemănător sporotrichozei și se manifestă ca un nodul piodermal la locul de inoculare, cu o ulcerație centrală și drenaj purulent sau de culoarea mierii.
    - Nodulii subcutanați apar de obicei de-a lungul vaselor limfatice care drenează leziunea primară.
  - *Actinomicetomul* evoluează de la o tumefacție nodulară la locul traumatismului (tipic la nivelul mâinilor sau al picioarelor, deși poate afecta și alte localizări) până la formarea unei fistule; diseminarea este rară.
    - Conținutul drenat este seros sau purulent și conține mase de micelii.
    - Leziunile, care disemineează lent de-a lungul planurilor fasciale și cuprind zonele adiacente din tegument, țesut celular subcutanat și os, pot determina deformări extensive după luni sau ani.
- **Boala oculară**: endoftalmia poate apărea după o intervenție oculară oftalmologică sau în cursul bolii diseminate.

Diagnostic

- Sputa și puroiul trebuie examinate microscopic sau cultivate pentru a decela prezența nocardiilor. La pacienții cu pneumonie nocardială, probele de spută sunt adeseori negative, fiind necesară bronhoscopia pentru a obține probe adecvate.
  - Nocardiile cresc în cultură în 2-4 săptămâni. Pentru a maximiza posibilitatea de izolare, laboratorul trebuie avertizat când se suspectează o infecție cu *Nocardia*.
  - Culturile din spută pozitive pentru *Nocardia* trebuie să se presupună că reflectă boala la pacienții imunocompromiși, dar pot reprezenta colonizarea la cei imunocompetenți.
- În lichidul drenat din leziuni suspectate ca fiind actinomicetom trebuie identificate granule, aspect care îl diferențiază de eumicetom (în care sunt implicați fungi) sau botriomicoză (în care sunt implicați coci sau bacili).

- Aceste granule caracteristice actinomicetomului sunt filamente fine (0,5-1 μm în diametru) care radiază de la un nucleu central.
- Spre deosebire de acestea, granulele eumicetomului au filamente mai mari (2-5 μm în diametru) şi sunt incluse într-o matrice, iar cele prezente în botriomicoză sunt mase largi de bacterii.

- Imagistica cerebrală trebuie luată în considerare la pacienții cu boală pulmonară sau diseminată.

TRATAMENT **Nocardioza**

- Sulfonamidele reprezintă tratamentul empiric de elecție; trimetroprim-sulfametaxazolul (TMP-SMX); 10-20 mg de TMP/kg corp pe zi şi 5+-100 mg de SMX7kg corp pe zi inițial, apoi se reduce cu 5-25 mg/kg pe zi, respectiv) pot fi mai eficiente decât sulfonamidele.
  - Testarea sensibilității, în special în cazurile severe sau în cele la care nu apar semne de ameliorare, poate ghida tratamentele alternative şi trebuie efectuată în laboratoare de referință.
  - Antibioticele orale de alternativă sunt: minociclină, limzolid (dar care nu se poate utiliza pe termen lung din cauza efectelor secundare), amoxicilină/acid clavulanic şi fluorochinolone.
  - Antibioticele parenterale eficiente includ amikacina, ceftriaxona, cefotoaximul şi impinemul.
- În cazul pacienţilor cu boală severă, se administrează iniţial un tratament combinat cu TMP-SMX, amikacină şi ceftriaxonă sau impinem. După ce simptomele se ameliorează evident, schema de tratament poate fi simplificată, administrându-se numai un singur medicament oral.
- Tratamentul chirurgical al infecţiilor nocardiale este similar altor infecţii bacteriene.
  - Abcesele cerebrale de dimensiuni mari şi care nu răspund la tratament antibiotic trebuie aspirate.
  - În cazul actinomicetoamelor, tratamentul medical este în general suficient.
- Recidivele sunt frecvente.
  - Tratamentul trebuie administrat pe perioade lungi (Tabelul 102-1).
  - Pacientul trebuie monitorizat atent cel puţin 6 luni după finalizarea tratamentului.

ACTINOMICOZA

Microbiologie

Actinomicoza este cauzată de o bacterie anaerobă sau microaerofilică, aparţinând genului *Actinomyces* (de exemplu, *A. israelii, A. naeslundii, A. adontolyticus*), care colonizează cavitatea bucală, colonul şi vaginul. Cele mai multe infecţii sunt polimicrobiene, dar rolul altor specii în patogeneza bolii nu este bine stabilit.

Epidemiologie

Actinomicoza se asociază cu o igienă dentară deficitară, utilizarea prelungită a dispozitivelor contraceptive intrauterine (DCI) şi tratamentul cu bifosfonaţi.

TABELUL 102-1 DURATA TRATAMENTULUI ÎN NOCARDIOZĂ

Boală	Durată
Boală pulmonară sau sistemică	
Sistem imunitar intact	6-12 luni
Sistem imunitar afectat	12 luni[a]
Boală SNC	12 luni[b]
Celulită, sindrom limfocutanat	2 luni
Osteomielită, artrită, laringită, sinuzită	4 luni
Actinomicetom	6-12 luni după vindecare clinică
Keratită	Topic: până la vindecare aparentă Sistemic: 2-4 luni după încheierea tratamentului

[a] La unii pacienți cu SIDA și număr de limfocite T CD4 < 200/μL sau cu boală granulomatoasă cronică, tratamentul pentru boala pulmonară sau sistemică trebuie să fie administrat toată viața.
[b] Dacă a fost excizat aparent tot țesutul nervos afectat, durata terapiei trebuie redusă la 6 luni.

Patogeneză

După distrugerea barierei mucoase, *Actinomyces* pot infecta local şi se pot răspândi prin leziuni de contiguitate progresiv, neţinând cont de planurile tisulare. Caracteristic actinomicozei este dezvoltarea unei leziuni unice sau multiple, indurate, cu pereţi fibroşi, adeseori descrişi ca lemnoşi. Necroza centrală a leziunilor cu neutrofile şi granule de sulf este virtual diagnosticată pentru actinomicoză.

Manifestări clinice

- *Boala oro-cervico-facială* – infecția debutează ca o tumefiere a ţesutului moale, un abces sau o masă lezională; în general, este afectat unghiul mandibulei, cu extensie ocazională prin contiguitate către craniu, coloana cervicală sau torace. Pot fi prezente durere, febră şi leucocitoză. Radioterapia şi, în special, tratamentul cu biofosfanaţi se asociază cu actinomicoza maxilarului şi a mandibulei.
- *Boala toracică*: de obicei, sunt implicate parenchimul pulmonar şi/sau spaţiul pleural. Durerea toracică, febra şi scăderea în greutate sunt frecvente.
  - Radiografia toracică arată o masă lezională sau pneumonie. Poate apărea boala cavitară sau adenopatia hilară, 50% dintre pacienţi prezintă îngroşarea pleurală, pleurezie sau empiem.
  - Leziunile pulmonare pot traversa scizurile sau pleura, pot afecta mediastinul, oasele adiacente sau peretele toracic. În absenţa acestor aspecte, actinomicoza toracică poate fi confundată, de obicei, cu un neoplasm sau cu pneumonia.
- *Boala abdominală*: în acest caz, diagnosticul pune mari probleme deoarece trec luni sau ani de la evenimentul declanşator (de exemplu, apendicită, diverticulită, intervenţie chirurgicală intestinală) până la recunoaşterea clinică a bolii, poate fi implicat orice organ sau orice regiune.

- De obicei, boala se prezintă ca un abces sau masă lezională fixată la țesutul subiacent și confundată cu o tumoră.
- Se pot dezvolta traiecte fistuloase către peretele abdominal, regiunea perianală sau alte organe, mimând boala inflamatorie intestinală. Boala recurentă, o plagă sau fistulă care nu se vindecă sugerează actinomicoza.

- *Boala pelviană*: actinomicoza se asociază frecvent cu un DIC care a fost plasat de cel puțin un an. Nu apare durere și boala se poate dezvolta după îndepărtarea dispozitivului.
  - Pacienții prezintă febră, scădere în greutate și hemoragii sau secreții vaginale. Endometrita evoluează către o masă pelviană sau un abces tuboovarian.
  - Când simptomele lipsesc, iar la examenul Papanicolau se identifică microorganisme asemănătoare *Actinomyces*, pacienta trebuie atent supravegheată, dar DIC nu trebuie îndepărtat.
- *Alte localizări*: actinomicoza poate implica țesutul musculo-scheletic, țesuturile moi și, rareori, SNC. Poate apărea și diseminarea hematogenă, cel mai frecvent în ficat și plămân.

Diagnostic

Actinomicoza trebuie luată în considerare când un proces cu caracteristici de masă lezională traversează țesuturile, când apare un traiect fistulos și/sau pacientul prezintă o infecție recidivantă sau refractară în pofida unor cure scurte de antibiotice.

- Pentru a obține probe de țesut pentru diagnostic, pot fi necesare aspirația, biopsia sau excizia chirurgicală.
- Identificarea microscopică a granulelor de sulf în lichidul drenat sau în țesuturi stabilește diagnosticul.
- Izolarea din culturi necesită 5-7 zile, dar poate dura și 2-4 săptămâni; administrarea chiar și a unei singure doze de antibiotic poate afecta randamentul culturilor.

TRATAMENT Actinomicoza

- În cazul actinomicozei severe, se recomandă tratament i.v., 2-6 săptămâni (de obicei, cu penicilină, 18-24 de milioane unități i.v. pe zi), urmat de terapie p.o. 6-12 luni (de exemplu, cu penicilină sau ampicilină).
  - Pentru boala mai puțin extinsă, în particular, cea care afectează regiunea oro-cervico-facială, durata tratamentului este mai indusă.
  - Dacă tratamentul este extins dincolo de punctul de rezoluție al bolii cunoscute (cuantificat prin CT sau RMN), riscul de recădere va fi redus la minimum.
- Ca alternativă se pot utiliza tetracicline (de exemplu, doxiciclină sau minociclină, 100mg p.o./i.v. la 12 ore) sau clindamicină (900 mg i.v. la 8 ore sau 300-450 mg p.o. la 6 ore).

Pentru mai multe informații, vezi Filice G. A.: Nocardiosis, cap. 162, p. 1322; și Russo T. A.: Actinomycosis, cap. 163, p. 1326, în HPIM-18.

CAPITOLUL 103
Tuberculoza și alte infecții micobacteriene

TUBERCULOZA

MICROBIOLOGIE

Tuberculoza (TB) este produsă de bacterii din complexul *Mycobacterium tuberculosis*, care include *M. tuberculosis*, cel mai răspândit și mai important agent producător al bolii la om, și *M. bovis*, care (la fel ca alte specii de micobacterii) se transmite prin ingestia de lapte nepasteurizat. *M. tuberculosis* este un bacil subțire, aerob, neutru la colorația Gram. Totuși, odată colorați, bacilii sunt acid-alcoolo-rezistenți, adică nu mai pot fi decolorați cu acid alcool, din cauza conținutului ridicat al peretelui celular în acizi micolici și alte lipide specifice.

EPIDEMIOLOGIE

Aproximativ 9,4 milioane de cazuri noi de tuberculoză au fost raportate în întreaga lume în anul 2009, cu aproximativ 1,7 milioane de decese cauzate de tuberculoză în 2008, majoritatea în țări în curs de dezvoltare. Pe plan mondial, rata TB este stabilă sau în scădere.

- În Statele Unite, tuberculoza afectează adulții tineri infectați cu HIV, imigranții și populațiile dezavantajate/marginalizate.
- Tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la medicamente (MDR – *multidrug-resistant*; rezistente cel puțin la izoniazidă și rifampicină) și cele extensiv rezistente (XDR – *extensively drug-resistant*; rezistente la izoniazidă, rifampicină, fluorochinolone, precum și amikacină, sau kanamicină sau capreomicină) au frecvență din ce în ce mai mare; aproximativ 440 000 de TB-MDR au fost raportate în anul 2008, din care aproximativ 10% sunt probabil XDR.
- *M. tuberculosis* este cel mai frecvent transmisă de la o persoană cu tuberculoză pulmonară infectantă prin picăturile de salivă bacilifere, care sunt aerosolizate prin tuse, strănut sau vorbire.
  - Picăturile cu diametrul < 5-10 μm pot rămâne suspendate în aer timp de câteva ore.
  - Transmiterea este determinată de gradul de intimitate și durata acelui contact cu pacientul suferind de TB, gradul de infecțiozitate al cazului, cât și mediul de viață utilizat în comun.
  - Cei mai puternic infecțioși pacienți au boală cavitară pulmonară sau tuberculoză laringiană, cu nu mai puțin de 10^5-10^7 bacilii acid-alcoolo-rezistenți (BARR)/mL de spută.
- Factorii de risc pentru dezvoltarea bolii active după infectarea cu *M. tuberculosis* includ: infectarea recentă (în ultimul an), prezența concomitentă a altor afecțiuni (de exemplu, infecția cu HIV, diabetul zaharat, silicoza, imunosupresia, gastrectomia), malnutriția, fumatul și prezența de leziuni fibrotice.

PATOGENIE

BARR care ajung la nivel alveolar sunt fagocitați de macrofage. Bacilii afectează maturația fagozomului, se multiplică, lizează macrofagele și se extind la ganglionii limfatici regionali, de unde pot ajunge în întreg organismul. Aceste faze de început ale infecției sunt de obicei asimptomatice și induc imunitatea de tip celular și umoral.

- La aproximativ 2-4 săptămâni după infecție, se dezvoltă două tipuri de răspuns: (1) un răspuns care duce la lezarea țesuturilor, rezultat al unei reacții de tip hipersensibilitate întârziată (DTH) [baza testului cutanat la tuberculină (TST)] și care distruge macrofagele neactivate care conțin bacili în curs de multiplicare, și (2) un răspuns ce duce la activarea macrofagelor cu activarea celulelor care sunt capabile să omoare bacilii tuberculoși. La locul leziunii primare și în zonele de diseminare, se formează leziuni granulomatoase (granulom). Leziunile se pot vindeca prin fibroză sau evoluează în continuare. În pofida „vindecării", bacili viabili pot rămâne într-o stare de hibernare în interiorul macrofagelor sau al materialului necrotic timp de mulți ani.
- Imunitatea mediată celular conferă o protecție parțială împotriva TB. Citokinele secretate de macrofagele alveolare contribuie la manifestările bolii, la formarea granulomului și la omorârea micobacteriilor.

MANIFESTĂRI CLINICE

Tuberculoza este clasificată ca pulmonară, extrapulmonară sau mixtă.

Tuberculoza pulmonară

Aproximativ 80% dintre cazurile noi de tuberculoză sunt limitate la nivel pulmonar la pacienții HIV-negativi. Boala primară poate cauza sau nu simptome ușoare (febră și ocazional durere pleuritică), în contrast cu boala cu evoluție prelungită care este comună în boala adultului sau post-primară.

- Tuberculoza primară se localizează de obicei în lobii mijlociu și inferior. În majoritatea cazurilor, leziunea se vindecă spontan și poate deveni vizibilă mai târziu sub forma unui mic nodul calcificat (leziunea Ghon).
  - Limfadenopatia hilară sau paratraheală tranzitorie este frecventă.
  - La copii și la persoane cu imunodeficiențe, tuberculoza pulmonară primară poate progresa rapid către boala manifestă clinic, cu cavitație, efuziuni pleurale și diseminare hematogenă (tuberculoză miliară).
- Tuberculoza de tip adult debutează cu simptome nespecifice și insidioase, de exemplu febră diurnă, transpirații nocturne, pierdere ponderală, anorexie, stare generală de rău și slăbiciune musculară.
  - Pe măsură ce boala progresează, pacientul prezintă tuse și spută purulentă, uneori cu striuri de sânge. Cavitația se extinde, cu apariția ocazională a hemoptiziei masive ca o consecință a erodării unui vas de sânge din peretele cavității.
  - Boala este de obicei localizată la nivelul segmentelor posterior și apical al lobilor superiori și al segmentelor superioare ale lobilor inferiori.

Tuberculoza extrapulmonară

Cele mai frecvente localizări implicate în tuberculoza extrapulmonară în ordinea frecvenței sunt ganglionii limfatici, pleura, tractul genito-urinar, oasele și articulațiile, meningele, peritoneul și pericardul. Totuși, practic orice sistem de organe poate fi afectat. Până la două treimi dintre indivizii infectați cu HIV prezintă tuberculoză extrapulmonară.

- *Limfadenita tuberculoasă* apare în 35% dintre cazurile de TB extrapulmonară, în mod special în rândul pacienților infectați cu HIV. Tuberculoza nodulilor limfatici se prezintă prin inflamarea nedureroasă a nodulilor limfatici, cel mai frecvent la nivel cervical posterior și supraclavicular (scrofuloză).
  - Nodulii limfatici sunt de obicei discreți și de consistență dură în fazele inițiale ale bolii, dar pot deveni inflamați și pot dezvolta un traiect fistulos.
  - Diagnosticul este stabilit numai prin aspirație cu ac fin sau biopsie chirurgicală a ganglionului limfatic. Culturile sunt pozitive în 70-80% dintre cazuri.

- *Afectarea pleurală* este frecventă în tuberculoza primară și poate fi rezultatul fie al răspunsului de hipersensibilitate la antigenele micobacteriene, fie al diseminării prin contiguitate a inflamației parenchimatoase.
  - Lichidul este de culoare galben-pai; este un exsudat cu o concentrație a proteinelor >50% față de cea din ser, o concentrație normală sau scăzută a glucozei, pH de aproximativ 7,3 (uneori < 7,2) și pleiocitoză (de obicei 500-6 000/μL). Determinarea concentrației de adenozin diaminază (ADA) este un test util de screening: tuberculoza este practic exclusă dacă valoarea acesteia este foarte scăzută.
  - Biopsia cu ac a pleurei este deseori necesară pentru diagnostic, culturile fiind pozitive în până la 80% dintre cazuri. Frotiurile și culturile directe din fluidul pleural sunt mai puțin sensibile.
  - Empiemul tuberculos este o complicație mai puțin comună a tuberculozei pulmonare, fiind de obicei rezultatul ruperii unei caverne tuberculoase, cu diseminarea unui număr mare de bacili în spațiul pleural. În aceste cazuri, frotiurile și culturile micobacteriene directe sunt deseori pozitive. Drenajul chirurgical este de obicei necesar ca un adjuvant al chimioterapiei.
- În *tuberculoza genito-urinară*, simptomele locale predomină tabloul clinic (de exemplu, polakiuria, disuria, hematuria și durerile abdominale pe flancuri) și până la o treime din pacienți pot avea concomitent și afectare pulmonară, demonstrată pe radiografia toracică. Boala poate fi descoperită ocazional doar după ce s-au dezvoltat leziuni distructive majore la nivel renal.
  - În > 90% dintre cazuri, sumarul de urină arată prezența piuriei și a hematuriei. cu culturi bacteriene negative.
  - Cultura din trei specimene de urină recoltate de dimineață este diagnostică în aproximativ 90% din cazuri.
- Articulațiile care suportă greutatea (coloana vertebrală, șoldurile și genunchii) sunt cel mai frecvent afectate în *tuberculoza osoasă*.
  - Tuberculoza spinală (morbul Pott) afectează deseori două sau mai multe corpuri vertebrale adiacente; la adulți, sunt de obicei afectate vertebrele toracice inferioare/lombare superioare. Boala avansează la corpurile vertebrale adiacente, mai târziu afectând și discul intervertebral, determinând colapsul corpurilor vertebrale în boala avansată (cifoză). De asemenea, se poate forma și un abces rece paravertebral.
- *Meningita tuberculoasă* apare mai frecvent la copiii mici, dar apare și la adulții infectați cu HIV. În mod tipic, boala evoluează pe parcursul a 1-2 săptămâni, determinând pareza nervilor cranieni (în special a nervilor oculari). Evoluția finală este către comă, cu hidrocefalie și hipertensiune intracraniană.
  - Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) evidențiază un număr crescut de limfocite, nivel crescut de proteine și o glicorahie scăzută. Culturile din LCR sunt pozitive în 80% dintre cazuri. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) are o sensibilitate de 80%, dar rezultatele fals-pozitive sunt în jur de 10%.
  - Sechele neurologice au fost observate în aproximativ 25% dintre cazurile tratate; terapia adjuvantă cu glucocorticoizi a crescut în mod semnificativ șansele de supraviețuire în rândul persoanelor cu vârsta peste 14 ani, dar nu a redus frecvența sechelelor neurologice.
- *Tuberculoza gastrointestinală* poate afecta orice parte a tractului gastrointestinal (cel mai frecvent, ileonul terminal și cecul) și determină dureri abdominale, obstrucție, hematochezie și adesea o formațiune tumorală palpabilă la nivel abdominal. Peritonita tuberculoasă este consecința diseminării directe a bacililor de la nivelul unor ganglioni limfatici rupți sau de la nivelul organelor

intraabdominale; biopsia peritoneală este de obicei necesară pentru stabilirea diagnosticului.

- *Pericardita tuberculoasă* se caracterizează prin debutul acut sau subacut cu febră, durere retrosternală surdă și, uneori, frecătură pericardică. O efuziune se dezvoltă în cele din urmă în multe cazuri. Pericardita cronică constrictivă este o complicație potențial fatală, chiar la pacienții tratați. Tratamentul adjuvant cu glucocorticoizi rămâne controversat; studiile nu au demonstrat eficacitatea acestora.
- *Tuberculoza miliară* este cauzată de diseminarea hematogenă a bacililor tuberculoși în întreg organismul. Manifestările clinice sunt nespecifice și variate; în diverse organe, se pot dezvolta granuloame de dimensiuni mici (1-2 mm în diametru). Semnele obiective includ hepatomegalia, splenomegalia, limfadenopatia și tuberculi coroidieni.

Tuberculoza asociată infecției cu HIV

Manifestările clinice ale TB sunt diferite în funcție de faza infecției cu HIV. Atunci când imunitatea mediată celular este doar parțial compromisă, tuberculoza pulmonară se manifestă ca o boală cavitară la nivelul lobilor pulmonari superiori. În fazele tardive ale infecției HIV, un model de tip tuberculoză primară, cu infiltrate interstițiale sau miliare difuze, fără cavitație sau cu o cavitație minimă, și limfadenopatie intratoracică, este mult mai frecvent întâlnit.

- Tuberculoza extrapulmonară este frecventă printre pacienții infectați cu HIV. Cele mai comune forme sunt limfadenita, meningita, pleurita, pericardita, micobacteriemia și TB diseminată.
- Sindromul inflamator imun de reconstituție (IRIS), care apare la 1-3 luni după inițierea tratamentului antiretroviral, poate exacerba semnele și simptomele TB.

DIAGNOSTIC

Cheia diagnosticului tuberculozei este existența unui grad crescut de suspiciune.

- Microscopia BAAR a probelor pentru diagnostic – microscopia optică a probelor cu colorația de bază Ziehl-Nielsen cu fucsină sau microscopia cu fluorescență a probelor colorate cu auramină-rodamină – poate oferi un diagnostic prezumptiv. Pentru pacienții suspectați de tuberculoză pulmonară, se examinează două sau trei specimene de spută.
- Diagnosticul definitiv depinde de izolarea și identificare *M. tuberculosis* dintr-o probă sau identificarea ADN-ului bacililor în probele clinice.
  - Utilizarea mediilor de cultură lichide și identificarea speciei pe baza metodelor moleculare au scăzut timpul necesar pentru confirmare bacteriologică la 2-3 săptămâni (de la 4-8 săptămâni).
  - Amplificarea acizilor nucleici este utilă nu numai pentru confirmarea rapidă a tuberculozei la persoanele cu probe BAAR-pozitive, dar și în diagnosticul tuberculozei pulmonare BAAR-negative sau a tuberculozei extrapulmonare.
- Testarea susceptibilității la medicamente poate fi făcută indirect pe medii solide (care durează ≥ 8 săptămâni), direct pe medii lichide (care durează aproximativ 3 săptămâni) sau PCR (care oferă rezultatul în câteva ore).
- Testarea cutanată cu tuberculină (TST) este cel mai des folosită pentru screeningul infecției latente cu *M. tuberculosis*, dar are o valoare diagnostică limitată în diagnosticarea tuberculozei active din cauza sensibilității și specificității sale relativ scăzute.
- Reacțiile de eliberare a interferonului-γ (IGRAs) măsoară eliberarea de interferon-γ de către celulele T ca răspuns la stimularea cu antigenele înalt specifice pentru tuberculoză. IGRAs sunt mai specifice decât TST pentru *M. tuberculosis*.

- În zonele cu incidență scăzută, IGRAS pot fi mai sensibile ca TST.
- În zonele cu încărcătură TB și/sau HIV, performanța IGRA variază foarte mult.

TRATAMENT Tuberculoza

MEDICAMENTE

Agenți de primă-linie

- *Rifampicina*: este cel mai important și potent medicament antituberculos. Doza standard la adult este 600 mg/zi.
  - Medicamentul se distribuie bine în țesuturi, inclusiv în meningele inflamate. Colorează lichidele din organism (de exemplu, urină, salivă, lacrimi) în roșu-oranj și este excretat prin bilă și circuitul enterohepatic.
  - Rifampicina este de obicei bine tolerată; efectele adverse sunt rare și în general ușoare.
  - Rifampicina este un inductor puternic al sistemului hepatic citocrom P450 și scade timpul de înjumătățire al multor medicamente.
- *Izoniazida*: este un medicament esențial pentru TB activă și latentă. Doza uzuală la adult este de 300 mg/zi sau 900 mg x 2/săptămână.
  - Izoniazida se distribuie bine în organism și în țesuturile infectate, inclusiv în LCR și granuloamele cazeoase.
  - Cele mai importante efecte secundare sunt: hepatotoxicitatea și neuropatia periferică.
    - Hepatita asociată izoniazidei este idiosincrazică și frecvența crește cu vârsta, consumul de alcool și în perioada postpartum.
    - Din cauză că neuropatia periferică rezultă în urma interferenței cu metabolismul piridoxinei, la pacienții cu alți factori de risc pentru neuropatie (diabet zaharat, abuz de alcool sau malnutriție) trebuie administrată piridoxină (25-50 mg/zi).
- *Etambutolul*: Cel mai puțin potent dintre agenții de primă linie în tratamentul tuberculozei, etambutolul acționează sinergic cu alte medicamente în schema standard de primă linie. Doza uzuală de etambutol este de 15 mg/kgcorp/zi.
  - Medicamentul se distribuie bine în organism, dar în LCR se găsește în concentrații scăzute.
  - Poate cauza nevrită optică dependentă de doză, cu producerea unui scotom central și afectarea acuității vizuale și a abilității de a distinge culoarea verde.
- Pirazinamida: doza uzuală este de 15-30 mg/kgcorp/zi (maximum 2 g/zi); se distribuie bine în organism, inclusiv în LCR.
- Hiperuricemia care poate fi tratată conservator apare frecvent.
- Guta manifestă clinic este rar întâlnită.

Alte medicamente eficiente

- *Streptomicina*: doza uzuală pentru adult este de 0,5-1,0 g i.m. zilnic sau de 5 ori pe săptămână. Streptomicina cauzează ototoxicitate (în primul rând, vestibulotoxicitate), dar este mai puțin nefrotoxică decât alte aminoglicozide.
- *Rifabutin*: are mai puține interacțiuni medicamentoase decât rifampicina și este activ in vitro pe unele tulpini de *M. tuberculosis* rezistente la rifampicină. Ajunge la concentrații tisulare de 5-10 ori mai înalte față de cele plasmatice

şi are un timp de înjumătăţire mai lung decât rifampicina. Medicamentul este bine tolerat, iar efectele adverse sunt dependente de doză.

- *Rifapentin*: este similar rifampicinei, dar se poate administra de 1-2 ori pe săptămână. Acest medicament nu este aprobat pentru tratamentul pacienţilor infectaţi cu HIV din cauza frecvenţei crescute a recăderilor.

Medicamente de linia a doua

- *Fluorochinolonele*: Levofloxacina, gatifloxacina (nu se mai comercializează în SUA din cauza toxicităţii severe) şi moxifloxacina au o activitate antimicrobiană solidă şi extinsă. Ciprofloxacina nu mai este recomandată în tratamentul TB din cauza eficacităţii scăzute.
- Alte medicamente sunt utilizate mai rar, dar se pot folosi în boala produsă de tulpini de *M. tuberculosis* rezistente.

SCHEME TERAPEUTICE

Vezi Tabelul 103-1.

- În timpul fazei iniţiale, majoritatea bacililor tuberculoşi sunt distruşi, simptomele dispar şi, de obicei, pacientul devine neinfecţios. Faza de continuare este necesară pentru a elimina micobacteriile persistente şi pentru a preveni recăderile.
- Lipsa de aderenţă la tratament este cel mai puternic impediment în calea vindecării. Sunt folosite două abordări strategice: supravegherea directă a tratamentului (în special în timpul primelor 2 luni) şi asigurarea de medicamente în combinaţii fixe.
- Evaluarea bacteriologică este metoda preferată de monitorizare a răspunsului la tratament a tuberculozei.
  - Teoretic, toţi pacienţii trebuie să aibă culturi negative după 3 luni de tratament. Atunci când cultura din sputa unui pacient rămâne pozitivă la 3 luni, ar trebui suspectat eşecul terapiei sau rezistenţa medicamentoasă.
  - Monitorizarea bacteriologică a pacienţilor cu tuberculoză extrapulmonară nu este realizabilă. În aceste cazuri, răspunsul la tratament trebuie să fie evaluat clinic şi radiologic.
- Rezistenţa la medicamente este primară (prezentă la o tulpină înainte de tratament) sau dobândită (apare în timpul tratamentului din cauza unei scheme neadecvate sau a lipsei complianţei).
- În timpul tratamentului, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru determinarea toxicităţii medicamentoase, incluzând TFH de bază şi anamneză lunară, în special cu determinarea simptomelor hepatice. Pacienţii cu risc înalt (de exemplu, pacienţi vârstnici, cei care consumă alcool zilnic) trebuie monitorizaţi în mod special în timpul tratamentului.

  Pentru pacienţii cu hepatită simptomatică şi cei cu creşteri marcate (de cinci până la şase ori) ale nivelurilor serice de aspartat aminotransferază, tratamentul trebuie să fie întrerupt şi medicamentele reintroduse unul câte unul după ce funcţia hepatică a revenit la normal.
- Trei motive importante stau la baza tratamentului tuberculozei la pacienţii infectaţi cu HIV: o frecvenţă crescută a reacţiilor paradoxale, interacţiuni medicamentoase între terapia antiretrovirală şi rifampicină şi dezvoltarea monorezistenţei la rifampicină în cazul folosirii unui tratament care se administrează la intervale mari.

TABELUL 103-1 SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

	Faza inițială		Faza de continuare	
Indicație	Durată, luni	Medicamente	Durată, luni	Medicamente
Cazuri noi cu frotiuri sau culturi pozitive	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Cazuri noi cu culturi negative	2	HRZE[a]	4	HR[a]
Sarcină	2	HRE[e]	7	HR
Recăderi și eșecul tratamentului (în timpul testării susceptibilității)	3	HRZES[f]	5	HRE
Eșec[g]	—	—	—	—
Rezistență (sau intoleranță) la H	Pe tot parcursul (6)	RZE[h]		
Rezistență (sau intoleranță) la R	Pe tot parcursul (12-18)	HZEQ[i]		
Rezistență la H + R	Pe tot parcursul (cel puțin 20 de luni)	ZEQ + S (sau alt agent injectabil[j])		
Rezistență la toate medicamentele de primă linie	Pe tot parcursul (cel puțin 20 de luni)	1 agent injectabil[j] + 3 din aceste 4: etionamidă, cicloserină, Q, PAS		
Intoleranță medicamentoasă la Z	2	HRE	7	HR

[a] Toate medicamentele pot fi administrate zilnic sau intermitent (de trei ori pe săptămână, pe tot parcursul). Uneori, se utilizează o schemă cu administrare de două ori pe săptămână, după 2-8 săptămâni de terapie zilnică în faza inițială, deși nu este recomandată de OMS.

[b] Streptomicina poate fi folosită în locul etambutolului, dar nu mai este considerată un medicament de primă linie de către ATS/IDSA/CDC.

[c] Faza de continuare ar trebui extinsă la 7 luni la pacienții cu tuberculoză pulmonară cavitară care au în continuare cultura pozitivă din spută după faza inițială a tratamentului.

[d] Pacienții HIV-negativi cu tuberculoză pulmonară necavitară, care au frotiuri BAAR din spută negative după faza inițială a tratamentului, pot primi o dată pe săptămână rifapentină/izoniazidă în faza de continuare.

[e] Schema terapeutică de 6 luni cu pirazinamidă poate fi probabil folosită în siguranță în timpul sarcinii și este recomandată de OMS și de Uniunea Internațională de Luptă Împotriva Tuberculozei și a Afecțiunilor Pulmonare. Dacă pirazinamida nu este inclusă în schema terapeutică inițială, durata minimă a terapiei este de 9 luni.

[f] Streptomicina trebuie întreruptă după 2 luni. Rezultatele testelor de susceptibilitate medicamentoasă determină alegerea celei mai bune scheme terapeutice.

[g] Schema medicamentoasă este reglată în funcție de rezultatele testelor de susceptibilitate. Disponibilitatea metodelor moleculare rapide pentru identificarea rezistenței medicamentoase permite inițierea unei scheme adecvate la începerea tratamentului.
[h] O fluorochinolonă poate întări schema terapeutică la pacienții cu boală extinsă.
[i] Streptomicina în primele 2 luni poate întări schema terapeutică la pacienții cu boală extinsă.
[j] Amikacina, kanamicina sau capreomicina. Toți acești agenți trebuie utilizați cel puțin 6 luni și timp de 4 luni după conversia culturii. Dacă este confirmată sensibilitatea, streptomicina trebuie folosită ca agent injectabil.
Abrevieri: E, etambutol; H, izoniazidă; PAS, acidul para-aminosalicilic; Q, o chinolonă; R, rifampicină; S, streptomicină; Z, pirazinamidă.

PROFILAXIE

- *Vaccinarea:* O tulpină atenuată de *M. bovis,* bacilul Calmette-Guérin (BCG), protejează sugarii și copiii mici față de forme relativ grave de tuberculoză, cum ar fi meningita tuberculoasă și tuberculoza miliară, și se recomandă de obicei la naștere în țări cu prevalență crescută a tuberculozei.
- Tratamentul infecției tuberculoase latente: candidații pentru chimioprofilaxie sunt identificați prin TST sau IGRA. Testele cutanate pozitive sunt determinate de dimensiunea reacției și de grupa de risc (Tabel 103-2). Tratamentul medicamentos trebuie luat în considerare la pacienții cu dovezi de infecție latentă (Tabelul 103-3). Izoniazida este contraindicată pentru pacienții cu hepatopatie activă.

LEPRA

MICROBIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Lepra este o boală infecțioasă cronică nefatală cauzată de *Mycobacterium leprae,* o specie bacteriană obligat intracelulară, care nu se deosebește de alte micobacterii la examenul microscopic. Microorganismul este limitat la oameni, tatu și mușchiul *Sphagnum.*

- *M. leprae* nu poate fi cultivat *in vitro.* Microorganismul are un timp optim de dublare, în cursul creșterii în lăbuța de șoarece, de 2 săptămâni (în comparație cu 20 de minute pentru *Escherichia coli* și o zi pentru *M. tuberculosis*).
- Lepra, care se asociază cu sărăcia și zonele rurale, este o boală cu prevalență crescută în țările în curs de dezvoltare; prevalența globală este dificil de evaluat, fiind estimată la 0,6-8 milioane de cazuri.
  - Peste 80% dintre cazuri apar în doar câteva țări: India, China, Myanmar, Indonezia, Nepal, Brazilia, Nigeria și Madagascar.
  - În SUA, sunt raportate aproximativ 4 000 de cazuri de lepră, în fiecare an înregistrându-se 100-200 de noi cazuri.
- Calea de transmitere este necunoscută, dar poate fi prin picături nazale, contactul cu sol infectat sau prin insecte-vectori.

MANIFESTĂRI CLINICE

Spectrul manifestărilor clinice – de la unul dintre „poli" (lepra tuberculoidă) la celălalt pol (lepra lepromatoasă) – se asociază cu evoluția de la macule și plăci localizate asimetrice la manifestări cutanate generalizate nodulare și indurate, simetrice, încărcătură bacteriană mare și pierderea imunității celulare specifice pentru *M. leprae.* Prognosticul, complicațiile și intensitatea terapiei antimicrobiene depind de stadiul bolii. Perioada de incubație variază de la 2 la 40 de ani, dar în medie este de 5-7 ani.

TABLE 103-2 DIMENSIUNEA REACȚIEI LA TUBERCULINĂ ȘI TRATAMENTUL TUBERCULOZEI LATENTE

Grupă de risc	Dimensiunea reacției la tuberculină, mm
Persoane infectate cu HIV sau care primesc tratamente imunosupresive	≥5
Contacte apropiate ale pacienților cu tuberculoză	≥5[a]
Pacienți cu leziuni fibrotice la radiografia toracică	≥5
Persoane infectate recent (≤ 2 ani)	≥10
Persoane cu afecțiuni medicale cu risc crescut[b]	≥10
Persoane cu risc scăzut[c]	≥15

[a] Contacții negativi la tuberculină, în special copiii, ar trebui să primească tratament profilactic pentru 2-3 luni după încheierea contactului și apoi trebuie să repete testarea TST. Cei ale căror rezultate rămân negative trebuie să întrerupă tratamentul. Contacții infectați cu HIV trebuie să primească un tratament complet, indiferent de rezultatul TST.

[b] Include diabetul zaharat, câteva afecțiuni hematologice și reticuloendoteliale, utilizarea drogurilor injectabile (cu seronegativitate HIV), afecțiune renală de fază terminală și situații clinice asociate cu scădere ponderală rapidă.

[c] Cu excepția situațiilor de angajare unde este anticipată testarea TST longitudinală de screening, TST nu este indicat pentru aceste persoane cu risc scăzut. Decizia de a-i trata trebuie bazată pe raportul individual risc/beneficiu.

Lepra tuberculoidă (LT)

Situată la extremitatea mai puţin severă a spectrului bolii, LT determină simptome localizate la piele şi nervii periferici.

- Leziunea iniţială este o maculă (sau mai multe) hipopigmentată, cu margini ascuţite şi hipoestezică, cu pierderea glandelor sudoripare şi a foliculilor piloşi. Bacilii sunt adesea absenţi sau în număr foarte mic.
- Apare îngroşarea asimetrică a unuia sau a mai multor nervi periferici – cel mai frecvent afectaţi fiind nervii ulnar, auricular posterior, peronier şi tibial posterior – asociată cu hipestezie şi miopatie.

Lepra lepromatoasă (LL)

Pacienții prezintă leziuni cutanate distribuite simetric: noduli, macule și infiltrație dermică difuză, determinând aspectul caracteristic de facies leonin, pierderea sprâncenelor și a genelor, lobii urechilor devin pendulari și se descuamează.

- Bacili numeroşi sunt prezenţi la nivelul pielii (aproximativ 10%), al nervilor şi al altor organe, cu excepţia plămânilor şi a SNC.
- Îngroşarea şi afectarea nervilor sunt de obicei simetrice şi sunt cauzate de invazia bacilară.

COMPLICAŢII

- *Stări reacţionale*: această stare mediată imunologic, frecvent întâlnită, determină o morbiditate considerabilă. Eritemul nodos lepros – caracterizat prin papule eritematoase dureroase – care se rezolvă spontan în aproximativ 7 zile – apare la 50% dintre pacienţii cu LL sau lepră bordeline, în intervalul de doi ani după iniţierea terapiei.

TABELUL 103-3 SCHEMELE TERAPEUTICE REVIZUITE PENTRU TRATAMENTUL TUBERCULOZEI LATENTE (LTBI) LA ADULT

Medicament	Interval și durată	Comentarii[a]	Grad[b] (Evidență[c])	
			HIV negativ	Infectat cu HIV
Izoniazidă	Zilnic, timp de 9 luni[d,e]	La pacienții infectați cu HIV, izoniazida poate fi administrată concomitent cu inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază, cu inhibitorii de protează sau cu inhibitorii nonnucleozidici de reverstranscriptază (NNRTI).	A (II)	A (II)
	De două ori pe săptămână, timp de 9 luni[d,e]	Tratamentul strict supravegheat (DOT) trebuie să fie folosit la administrarea de două ori pe săptămână.	B (II)	B (II)
	Zilnic, timp de 6 luni[e]	Schema nu este indicată persoanelor infectate cu HIV, celor cu leziuni fibrotice la radiografia toracică sau copiilor.	B (I)	C (I)
	De două ori pe săptămână, timp de 6 luni[e]	DOT trebuie să fie folosit la administrarea de două ori pe săptămână.	B (II)	C (I)
Rifampicină[f]	Zilnic, timp de 4 luni	Schema este folosită pentru contacții pacienților cu tuberculoză rezistentă la izoniazidă, dar sensibilă la rifampicină. La persoanele infectate cu HIV, majoritatea inhibitorilor de protează și delavirdina nu trebuie administrate concomitent cu rifampicina. Rifabutinul, în doze ajustate corespunzător, poate fi folosit împreună cu inhibitorii de protează (saquinavirul trebuie potențat cu ritonavir) și cu NNRTI (cu excepția delavirdinei).	B (II)	B (III)

		Medicii trebuie să consulte actualitățile prezentate pe Internet pentru ultimele recomandări specifice.		
Rifampicină plus pirazinamidă (RZ)	Zilnic, timp de 2 luni	Schema nu ar trebui să fie folosită în general pentru tratamentul LTBI nici la pacienții HIV-pozitivi, nici la cei HIV-negativi.	D (II)	D (II)
	De două ori pe săptămână, timp de 2–3 luni		D (III)	D (III)

[a] Informațiile despre interacțiunile cu medicamente legate de tratamentul HIV sunt actualizate frecvent și sunt disponibile la *http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines.*

[b] Gradul recomandării: A. Dovezi puternice atât ale unei eficacități crescute, cât și ale unui beneficiu clinic substanțial susțin această recomandare. Trebuie oferită întotdeauna. B. Dovezi moderate ale eficienței, sau dovezi puternice ale eficienței, dar beneficiu clinic limitat susțin această recomandare. Ar trebui să fie oferită în general. C. Dovezile eficienței sunt insuficiente pentru a susține această recomandare, sau dovezile care atestă eficacitatea nu depășesc consecințele adverse ale utilizării (de ex. toxicitate medicamentoasă, interacțiuni medicamentoase), costul tratamentului sau abordările alternative. Opțional. D. Dovezi moderate ale lipsei de eficiență sau ale efectelor adverse susțin recomandarea împotriva folosirii. În general, nu trebuie oferită. E. Dovezi puternice care arată lipsa de eficacitate sau un rezultat nedorit susțin recomandarea împotriva folosirii. Nu trebuie niciodată oferită.

[c] Calitatea dovezilor care susțin recomandarea: I. Dovezi care provin din cel puțin un studiu randomizat controlat. II. Dovezi din cel puțin un studiu clinic bine conceput, nerandomizat, sau din studii analitice de cohortă, sau de tip caz-control (preferabil din mai mult de un centru), din studii seriate, sau din rezultate excepționale obținute în experimente necontrolate. III. Dovezi obținute din opiniile unor autorități respectate bazate pe experiența lor clinică, pe studii descriptive sau rapoarte ale comitetelor de experți.

[d] Tratament recomandat persoanelor cu vârsta $<$ 18 ani.

[e] Tratament recomandat femeilor însărcinate.

[f] Înlocuirea rifapentinei cu rifampicină nu este recomandată din cauza faptului că siguranța și eficiența rifapentinei nu au fost stabilite pentru pacienții cu LTBI.

Sursă: adaptat după CDC: *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection.* MMWR Recomm Rep 49:RR-6, 2000.

- *Extremitățile*: neuropatia determină pierderea sensibilității și afectează receptorii pentru simțul tactil fin, pentru durere și pentru cald. Pierderea degetelor și a extremităților distale în lepră este consecința pierderii sensibilității, a traumatismelor, a infecțiilor secundare și – la pacienții lepromatoși – a înțelegerii incomplete și, uneori, a unor procese osteolitice profunde.
- *Ochii*: din cauza paraliziei nervilor cranieni, lagoftalmia și insensibilitatea corneeană pot complica lepra, ducând la traumatisme, infecții secundare și (fără tratament) la ulcerații și opacități corneene. Lepra este o cauză majoră de orbire în țările cu nivel scăzut de trai.
- *Abcese ale nervilor*: pacienții cu lepră pot dezvolta abcese la nivelul nervilor periferici, în special al nervului ulnar, care necesită decompresie chirurgicală de urgență pentru a se evita producerea sechelelor ireversibile.

DIAGNOSTIC

În LT trebuie efectuată biopsia din marginea leziunii cutanate; în LL, biopsia chiar dintr-o zonă cu aspect normal oferă rezultate pozitive. Serologia, testele cutanate și PCR sunt de puțin folos în diagnosticul leprei.

TRATAMENT Lepra

MEDICAMENTE

- Rifampicina (600 mg zilnic sau lunar) este singurul agent bactericid anti-*M. leprae*. Vezi secțiunea precedentă la *M. tuberculosis* pentru mai multe detalii despre rifampicină.
- Monoterapia cu dapsonă (50-100 mg/zi) determină o rată a recăderilor legate de rezistență de numai 2,5%.
  - Un efect advers frecvent este scăderea hemoglobinei cu aproximativ 1 g/dL; sindromul sulfonic (febră mare, anemie, dermatită exfoliativă și tablou sangvin de tip mononucleozic) apare rareori.
  - Trebuie exclusă deficiența de G6PD înainte de inițierea tratamentului, pentru a evita anemia hemolitică.
- Clofazimina (50-100 mg/zi, 100 mg de trei ori pe săptămână sau 300 mg lunar) este un colorant iminochinon-fenazinaic care se administrează săptămânal. Efectul secundar cel mai important este colorarea în roșu-închis a tegumentelor.

SCHEME DE TRATAMENT

Având în vedere inconstanța probelor cutanate și absența accesibilității la examenele histopatologice în multe dintre țările în care lepra este endemică, schemele de tratament se aleg în funcție de numărul leziunilor prezente.

- *Boala paucibacilară* la adult (< 6 leziuni cutanate) se tratează cu dapsonă (100 mg/zi) și rifampicină (600 mg pe lună, sub supraveghere), 6 luni, sau cu dapsonă (100 mg/zi), 5 ani. Pentru o leziune unică se recomandă o singură doză de rifampicină (600 mg pe lună), ofloxacină (400 mg) și minociclină (100 mg).
- *Boala multibacilară* la adult (≥ 6 leziuni cutanate) se tratează cu dapsonă (100 mg/zi) plus clofazimină (50 mg/zi) – fără supraveghere – pe lângă rifampicină (600 mg pe lună) plus clofazimină (300 mg/lună) – sub supraveghere – pentru 1-2 ani.

  - Unii specialiști recomandă rifampicină (600 mg pe zi) pentru 3 ani și dapsonă (100 mg pe zi) pe toată viața.
  - Recăderile pot apărea după câțiva ani și, de aceea, este necesară supravegherea.
- *Status reacțional*
  - Leziunile cu risc de ulcerare sau aflate în zone importante din punct de vedere cosmetic pot fi tratate cu glucocorticoizi (40-60 mg/zi, cel puțin 3 luni).
  - Dacă este prezent eritemul nodos lepros, care persistă în pofida administrării a două cure scurte de steroizi (40-60 mg, 1-2 săptămâni), trebuie administrată thalidomidă (100-300 mg, noaptea). Din cauza efectelor teratogene ale thalidomidei, utilizarea ei este strict controlată.

INFECȚIILE CU MICOBACTERII NETUBERCULOASE (NTM)

Micobacteriile altele decât cele aparținând complexului *M. tuberculosis* și *M. leprae* includ micobacteriile *netuberculoase* sau *atipice*, ubicuitare în sol și apă.

MICROBIOLOGIE

NTM se diferențiază în forme cu creștere rapidă și forme cu creștere lentă (< 7 zile și, respectiv, ≥ 7 zile). *M. abscessus, M. fortuitum* și *M. chelonae* sunt exemple de NTM cu creștere rapidă; specii ca *M. avium* și *M. intracellulare* (complexul *M. avium* sau MAC), *M. kansasii, M. ulcerans* și *M. marinum* cresc mai lent.

EPIDEMIOLOGIE

Majoritatea NTM produc rareori îmbolnăvire la om, excepție făcând cazurile cu sistem de apărare afectat (ca în bronșiectazii) sau cu breșe (prin inoculare – de exemplu, în timpul unei liposucții sau în caz de traumatism). Majoritatea infecțiilor cu NMT din America de Nord sunt cauzate de *M. kansasii*, complexul MAC și *M. abscessus*.

MANIFESTĂRI CLINICE

Deși există multe specii de NMT, manifestările clinice pot fi clasificate în general în funcție de sistemul sau sistemele de organe afectate.

- *Boala diseminată* este rară astăzi; chiar și pacienții cu infecție cu HIV avansată nu dezvoltă foarte frecvent infecție diseminată cu NTM datorită tratamentelor avansate pentru infecția cu HIV și profilaxiei antimicrobiene eficiente.
  - Microorganismele se răspândesc în mod tipic în măduva hematogenă și fluxul sangvin, dar boala este asimptomatică, putând trece săptămâni sau luni până când pacientul să prezinte stare generală de rău, febră, scădere în greutate, organomegalie și limfadenopatie.
  - Un copil care prezintă implicarea a ≥ 2 sisteme de organe, fără o cauză iatrogenă trebuie evaluat pentru defecte ale căii interferon γ/interleukină 12.
- *Boala pulmonară* reprezintă cea mai frecventă infecție cu NTM în țările industrializate. Microorganismele MAC sunt mai frecvent implicate în America de Nord. Pacientul prezintă, o perioadă de câteva luni sau chiar ani, tuse sâcâitoare cu expectorație și stare de oboseală progresivă. M. kansasii poate determina un sindrom asemănător TB, cu hemopizie, durere toracică și boală pulmonară cavitară.

- *Limfadenopatia cervicală izolată* este cea mai frecventă infecție NTM la copiii mici din America de Nord, cel mai frecvent fiind cauzată de microorganisme MAC. Ganglionii sunt în mod tipic fermi şi nedureroşi, iar simptomele sistemice lipsesc.
- Afectarea tegumentului şi a ţesuturilor moi implică de obicei o leziune cutanată de contiguitate care permite introducerea microorganismului. Diferitele specii de NTM sunt asociate cu expuneri specifice.
  - *M. fortuitum* este legat de infecţiile asociate cu baia pentru pedichiură, în particular dacă abraziunea pielii (de exemplu, folosirea unui aparat de ras) a precedat pedichiura.
  - NTM cu ritm rapid de creştere se asociază cu epidemii de infecţii dobândite prin contaminarea de la instrumente chirurgicale (în special în chirurgia estetică), injecţii şi alte proceduri. În mod tipic, aceste infecţii sunt însoţite de noduli subcutanaţi dureroşi, eritematoşi, care drenează, de obicei, fără a se asocia cu febră sau simptome sistemice.
  - *M. marinum* poae fi dobândit după contactul cu containere de peşte, bazine de înot, lipitori, solzi de peşte. Pacienţii prezintă papule sau ulcere („granulomul containerului de peşte") care pot evolua către tendinită şi noduli sensibili localizaţi pe braţ, fiind asemănători celor cauzaţi de *Sporothrix schenckii*. Leziunile apar în câteva zile sau săptămâni de la contactul infectant.
  - *M. ulcerans* este un microorganism care se transmite prin consumul de apă, prezent în special în zonele tropicale, în special în Africa. Leziunile cutanate sunt în mod tipic ulcere nedureroase, curate, care ulterior vor forma o crustă, putând determina osteomielită.

DIAGNOSTIC

La fel ca pentru *M. tuberculosis*, NTM pot fi detectate pe frotiuri din probe clinice fixate în acid sau colorate cu fluorocrom şi pot fi cultivate pe medii speciale. Izolarea NTM dintr-un specimen clinic reflectă colonizarea şi necesită evaluarea semnificaţiei clinice a microorganismului.

- Izolarea NTM din probele de sânge este o dovadă clară a bolii; multe specii de NTM necesită medii speciale deoarece nu cresc pe medii de cultură standard.
- The American Thoracic Society a publicat recomandările pentru diagnosticul bolii pulmonare determinate de NTM, care necesită creşterea NTM din 2 sau 3 probe de spută, o probă pozitivă de lavaj bronhoalveolar sau o probă bioptică din parenchimul pulmonar cu inflamaţie granulomatoasă sau identificarea de micobacterii în secţiune şi NTM în cultură. Cu toate că aceste recomandări sunt specifice pentru MAC, *M. abscessus* şi *M. kansasii*, ele se aplică probabil şi altor NTM.
- Unica evaluare a sensibilităţii antibiotice indicată este testarea microorganismelor MAC pentru sensibilitate la claritromicină şi a *M. kansasii* la rifampicină.

TRATAMENT **Infecţiile cu micobacterii netuberculoase**

Deoarece infecţia cu NTM evoluează pe o perioadă lungă, rareori este necesară începerea de urgenţă a tratamentului înainte de identificarea speciei infectante.

- În infecţia cu MAC, se recomandă tratament plurimedicamentos cu un macrolid (claritromicină sau azitromicină), etambutol şi rifampin sau rifabutin. Tratamentul este de lungă durată, în general continuându-se 12 luni după conversia culturii; de obicei, o cură durează cel puţin 18 luni.
- Boala pulmonară cu *M. kansasii* este similară TB în multe privinţe şi se tratează, de asemenea, eficient cu izoniazidă (300 mg/zi), rifampicină (600 mg/zi) şi etambutol (15 mg/kgcorp pe zi).
- Boala extrapulmonară cauzată de NTM cu creştere rapidă se tratează eficient cu un macrolid asociat cu un alt medicament (pe baza susceptibilităţii in vitro). Infecţia pulmonară produsă de *M. abscessus* este dificil de vindecat şi necesită adesea cure repetate care includ un macrolid asociat cu un antibiotic administrat i.v. (de exemplu, amikacină, un carbapenem, cefoxitin sau tigeciclină).
- Infecţia cu *M. marinum* se tratează eficient cu orice combinaţie de macrolid, etambutol şi rifampicină, administrată 1-2 luni după rezoluţia clinică a bolii de ţesut moale izolată; afectarea tendonului şi a osului necesită tratament pe o durată mai lungă în contextul evoluţiei clinice.
- Tratamentul infecţiilor cauzate de alte NTM este mai puţin bine stabilit, dar macrolidele şî aminoglicozidele sunt de obicei eficiente, cu alte medicamente adăugate, după cum este indicat.

Pentru mai multe informații, vezi Raviglione M. C., O'Brien R. J.: Tuberculosis, cap. 165, p. 1340; Gelber R. H.: Leprosy, cap. 166, p. 1359; Holland S. M.: Nontuberculous Mycobacterial Infections, cap. 167, p. 1367; și O'Donnell M. R., Saukkonen J. J.: Antimycobacterial Agents, cap. 168, p. 1371, în HPIM-18.

Capitolul 104

Borelioza Lyme și alte infecții cu spirochete nonsifilitice

BORELIOZA LYME

Microbiologie și epidemiologie

Borrelia burgdorferi, agentul cauzal al bolii Lyme, este o bacterie microaerofilă. Infecţia umană – borelioza Lyme este cauzată în principal de trei genospecii patogene: *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (*Borrelia burgdorferi* în sensul strict, denumită în continuare *Borrelia burgdorferi*), *Borrelia garinii* şi *Borrelia afzelii*.

- *Borrelia burgdorferi* este singurul agent cauzal în Statele Unite; toate cele trei genospecii se întâlnesc în Europa şi ultimele două specii apar în Asia.
- Boala Lyme este în prezent cea mai frecventă infecţie transmisă prin vectori din Statele Unite, cu peste 25 000 de cazuri noi anual.

- Este transmisă prin capușele din complexul *Ixodes*.
- *I. scapularis*, care poate transmite și babesioza și anaplasmoza, este principalul vector în statele din nord-estul și vestul mijlociu al Statelor Unite; *I. pacificus* este vectorul principal în statele din vestul Statelor Unite.

- Șoarecele cu picioare albe este gazda preferată a larvelor imature și a nimfelor. Cerbul cu coada albă este gazda preferată a stadiului adult al căpușei.
- Căpușa în stadiul de nimfă transmite boala la oameni în timpul lunilor de la începutul verii, după ce a fost atașată pentru cel puțin 24 ore.

Manifestări clinice

Borelioza Lyme începe de obicei cu un eritem migrator (EM; stadiul 1, infecție localizată) înainte ca spirochetele să se răspândească spre zone diferite (stadiul 2) sau să cauzeze o infecție persistentă (stadiul 3).

- *Stadiul 1 (infecție localizată)*: după o perioadă de incubație de 3 până la 32 de zile, la 80% dintre pacienți apare EM la locul mușcăturii căpușei (coapsa, abdomenul și axila sunt zone de elecție).
  - Clasic, pacientul prezintă o maculă roșie, care se extinde lent pentru a forma o leziune inelară mare, cu o margine de culoare roșu-aprins și o clarificare parțială centrală. Centrul leziunii devine câteodată intens eritematos, indurat, vezicular, necrotic, sau sunt prezente câteva inele roșii în interiorul inelului exterior.
  - Majoritatea pacienților nu își amintesc mușcătura de căpușă.
- *Stadiul 2 (infecție diseminată):* având în vedere că unii pacienți nu prezintă EM, mulți se prezintă, la câteva zile sau chiar săptămâni după debutul infecției, cu leziuni cutanate inelare secundare, simptome sistemice nespecifice, deficite neurologice sau manifestări cardiace, din cauza diseminării hematogene.
  - Simptomele nespecifice includ: cefalee severă, redoare ușoară de ceafă, febră, frisoane, dureri musculoscheletale migratorii, artralgii, stare de rău severă și fatigabilitate. Chiar la pacienții netratați, aceste simptome se ameliorează de obicei sau dispar în câteva săptămâni.
  - La aproximativ 15% dintre pacienți, apar deficite neurologice care includ: meningită, encefalită, nevrită cranială (inclusiv paralizie facială bilaterală), radiculoneuropatie motorie sau senzorială, mononevrite multiple, ataxie cerebeloasă sau mielită. Lichidul cefalorahidian prezintă pleiocitoză limfocitară (aproximativ 100 de celule/μL), adesea cu creșterea proteinelor și glucoza normală sau ușor scăzută.
  - Aproximativ 8% dintre pacienți dezvoltă afectare cardiacă. Cea mai obișnuită tulburare este blocul atrioventricular de grade fluctuante, dar poate apărea și miopericardită acută. Afectarea cardiacă durează de obicei doar câteva săptămâni, dar poate reapărea.
- *Stadiul 3 (infecție persistentă)*: aproximativ 60% dintre pacienții din Statele Unite care nu au primit un tratament antibiotic dezvoltă o artrită evidentă; modelul tipic este de atacuri intermitente de artrită oligoarticulară la articulațiile mari, în special genunchi, durând de la câteva săptămani până la câteva luni.
  - Numărul celulelor albe din lichidul articular variază de la 500 la 110 000 de celule pe μL (media, 25 000 celule pe μL), majoritatea fiind neutrofile. Testele pentru factorul reumatoid sau anticorpii antinucleari sunt de obicei negative.
  - Artrita poate persista chiar și după ce spirochetele au fost eradicate.

- Afectarea neurologică cronică (de exemplu, encefalopatia discretă, afectând memoria, dispoziţia sau somnul şi polineuropatia axonală) este mai rară. În Europa, poate să apară encefalomielita, asociată cu infecţia primară cu *B. garinii*.
- Acrodermatita cronică atrofică, manifestarea cutanată tardivă a bolii, a fost asociată, în special, cu infecţia cu *B. afzelii* în Europa şi Asia.

- *Boala Lyme cronică:* după câteva luni sau ani, un mic procent de pacienţi continuă să aibă dureri, dificultăţi neurocognitive sau oboseală – un sindrom greu de deosebit de sindromul de oboseală cronică. Nu există dovezi care să arate că aceste simptome sunt cauzate de infecţia activă.

DIAGNOSTIC

Boala Lyme este de obicei diagnosticată prin recunoaşterea tabloului clinic caracteristic, cu confirmare serologică.

- Doar 20-30% dintre pacienţi prezintă un răspuns pozitiv determinabil în probele de fază acută, în timp ce 70-80% prezintă un răspuns pozitiv în timpul convalescenţei (obţinute 2-4 săptămâni mai târziu). Testele serologice nu disting clar infecţia activă de cea inactivă.
  - Analiza serologică a bolii Lyme, care constă într-o abordare în doi timpi (probele sunt iniţial testate prin ELISA şi rezultatele echivoce sau pozitive sunt apoi testate prin Western blotting), se recomandă doar pacienţilor cu cel puţin o probabilitate intermediară pretest de a avea boala Lyme.
  - În primele două luni de infecţie trebuie testate IgM şi IgG, după care doar testarea IgG este suficientă.
  - În acord cu criteriile recent adoptate de CDC, un test Western blot pentru IgM este considerat pozitiv dacă două din trei benzi definite sunt prezente şi un test Western blot pentru IgG este considerat pozitiv dacă 5 din 10 benzi definite sunt prezente.
- PCR este mai utilă pentru detectarea agentului patogen în lichidul articular, dar sensibilitatea determinărilor PCR în lichidul cefalorahidian este mult mai scăzută, iar în sânge sau urină au un rol scăzut sau absent.
- Deşi organismele se pot cultiva pe medii de cultură, această metodă a fost folosită în special în cadrul studiilor de cercetare.

TRATAMENT Borelioza Lyme

- Doxiciclina (100 mg x 2/zi) este antibioticul de elecţie pentru infecţia localizată sau diseminată la bărbaţi şi la femeile care nu sunt însărcinate. Este, de asemenea, eficientă şi în cazul anaplasmozei (Cap. 105).
  - Amoxicilina (500 mg x 3/zi), cefuroxima (500 mg x 2/zi), eritromicina (250 mg x 3/zi) şi noile macrolide – de preferat în această ordine – sunt medicamente alternative.
  - Cu excepţia anomaliilor neurologice şi a blocului atrioventricular de gradul trei, medicamentele se pot administra per os.
  - Mai mult de 90% dintre pacienţi au avut o evoluţie bună cu un tratament de 14 zile, în cazul infecţiei localizate, şi de 21 de zile în cazul infecţiei diseminate.
- Pentru modificările neurologice obiective (cu posibila excepţie numai a paraliziei faciale), trebuie administrat tratament antibiotic cu ceftriaxonă intravenos, 14-28 de zile. Penicilina sau cefotaxima reprezintă alternative.

- La pacienţii cu bloc atrioventricular de grad înalt (intervalul PR mai mare de 0,3 s), se recomandă terapie intravenoasă pentru o perioadă; de asemenea, se recomandă şi monitorizare cardiacă.
- Pacienţii cu artrită Lyme trebuie trataţi cu doxiciclină sau amoxicilină p.o. timp de 30 de zile.
  - La pacienţii cu artrită care nu răspund la antibioterapia orală este indicat să se reia tratamentul cu ceftriaxonă intravenos timp de 28 de zile.
  - La pacienţii cu artrită la care implicarea articulaţiilor persistă timp de luni sau câţiva ani după tratamentul cu antibiotice oral şi intravenos, în ciuda unui rezultat PCR la ADN-ul *B.burgdorferi* în lichidul articular, tratamentul cu agenţi antiinflamatori sau sinovectomia pot avea succes.
- Pentru pacienţii cu boală Lyme cronică, nu există studii care să demonstreze că antibioterapia adiţională este necesară.

PROFILAXIE

Riscul infectării cu *B. burgdorferi* după o muşcătură de căpuşă recunoscută este atât de scăzut, încât tratamentul antimicrobian profilactic nu este indicat de rutină. Totuşi, dacă este descoperită o nimfă de *I. scapularis* mare, ataşată, sau dacă se anticipează că urmărirea pacientului va fi dificilă, este administrată o singură doză de doxiciclină (200 mg) care, în mod normal, previne boala Lyme, dacă această administrare se face în decurs de 72 de ore de la muşcătura de căpuşă.

PROGNOSTIC

Dacă tratamentul este iniţiat precoce în cursul bolii, prognosticul este excelent. Majoritatea pacienţilor se vindecă fără deficite sau acestea sunt minime.

TREPONEMATOZELE ENDEMICE

Microbiologie şi epidemiologie

Treponematozele endemice – framboesia (pianul) (*Treponema pallidum*, subspecia *pertenue*), sifilisul endemic (*Treponema pallidum*, subspecia *endemicum*) şi pinta (*T. carateum*) – sunt boli cronice neveneriene dobândite în copilărie şi cauzate de microorganisme înrudite cu agentul declanşator al sifilisului, *T. pallidum*, subspecia *pallidum*.

- Boala se transmite prin contact direct.
- OMS estima în anul 1997 că apar 460 000 de noi cazuri în fiecare an, având o prevalenţă de 2,5 milioane de persoane infectate.
- Boala se limitează la persoanele din zonele rurale ale ţărilor în curs de dezvoltare şi la cele recent emigrate din aceste zone.

Manifestări clinice

Diferenţele clinice majore între sifilisul venerian şi treponematozele endemice sunt: lipsa aparentă a transmiterii congenitale şi a implicării SNC în infecţiile neveneriene.

- Pianul se caracterizează prin una sau mai multe leziuni cutanate iniţiale („pianul-mamă"), urmate de leziuni cutanate multiple diseminate.
  - La 3-4 săptămâni de la inoculare, apar o papulă care se măreşte şi limfadenopatie regională; această papulă se vindecă spontan în aproximativ 6 luni.

- Leziunile tardive includ gome ale pielii și ale oaselor lungi, apar la aproximativ 10% dintre persoanele netratate și sunt similare leziunilor distructive din lepră și leishmanioză.
- *Sifilisul endemic* este localizat inițial la nivelul suprafețelor mucoase și mucocutanate. Pacientul prezintă o papulă bucală, care este urmată de apariția unor plăci pe mucoasa orală și leziuni mucocutanate asemănătoare cu condilomatoza lata din sifilisul secundar. Gomele distructive, osteita și gangosa (distrugerea nasului, a maxilarului, a palatului și a faringelui) sunt mai frecvente ca în pianul tardiv.
- *Pinta* este cea mai benignă dintre infecțiile treponematozice, care nu determină leziuni distructive sau implicarea altor țesuturi în afară de cel cutanat. Această boală are trei stadii caracterizate prin modificări marcate în colorația pielii.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic, examenul microscopic în câmp întunecat al materialului provenit din leziunile suspecte și teste le serologice (ca pentru sifilisul venerian).

TRATAMENT **Trepanomatoze endemice**

Tratamentul de elecție este benzatin penicilina (1,2 milioane de unități pentru adult, 600 000 de unități pentru copilul < 10 ani). Doxiciclina este probabil o alternativă eficientă.

LEPTOSPIROZA

Microbiologie și epidemiologie

Leptospirele sunt spirochete care cauzează o zoonoză importantă, cu un spectru larg de manifestări clinice.

- Leptospirele sunt microorganisme suficient de mici pentru a trece prin filtrele utilizate la sterilizarea mediului de cultură.
- Cele mai importante surse de transmitere la om sunt: șobolanii, câinii, bovinele și porcii. Transmiterea microorganismului se poate produce în urma contactului cu urina sau cu alte excreții (de exemplu, placenta, produse eliminate în timpul fătării etc.) ale animalelor infectate sau în timpul expunerii la un mediu contaminat.
- În SUA, sunt raportate anual la CDC doar aproximativ 50-100 de cazuri, reprezentând sigur o subestimare a numărului real de cazuri, deoarece leptospiroza nu este o afecțiune cu declarare obligatorie.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubație medie de 5-14 zile, infectarea cu *Leptospira* determină o infecție subclinică, o boală febrilă nediferențiată sau sindromul Weil (forma cea mai severă).

- Leptospiroza este o boală bifazică. Faza inițială *leptospiremică* durează 3-10 zile și se caracterizează prin febră. După alte 3-10 zile (faza imună), la unii pacienți revin febra, cefaleea și alte simptome sistemice în asociere cu eliminarea leptospirelor din sânge.
  - Doar faza inițială răspunde la antibioterapie.
  - Manifestările fizice nespecifice sunt: sufuziuni conjunctivale, eritem faringian neexudativ, dureri musculare, raluri la auscultația pulmonară, icter,

semen de meningită şi hipo- sau areflexie (în special la nivelul membrelor inferioare).

- *Sindromul Weil* se caracterizează prin icter, disfuncţie renală acută, hipotensiune arterială şi hemoragii (în special pulmonare); de asemenea, pot apărea disfuncţie cardiacă (de exemplu, miocardită), mialgii severe (ocazional mimând abdomenul acut), rash şi manifestări neurologice (de exemplu, meningită aseptică).

Diagnostic

Un indice înalt de suspiciune determinat de un istoric detaliat de expunere este critic şi impune teste de confirmare.

- Testele serologice sunt cele mai importante în diagnosticul leptospirozei. Testul microscopic de aglutinare este standardul de aur şi se efectuează doar în laboratoare de referinţă (cum este CDC). Majoritatea celorlalte teste utilizează leptospire saprofitice ca antigen, rezultatele fiind nespecifice.
- Diagnosticul definitiv se bazează pe: izolarea microorganismului din culturi (care durează câteva săptămâni), detectarea acizilor nucleici sau a antigenului în lichidele organismului (o metodă limitată de obicei pentru studiile de cercetare) sau vizualizarea imunohistochimică în ţesuturi.
  - Leptospirele pot fi izolate din sânge şi LCR în primele 7-10 zile de boală.
  - Culturile de urină sunt pozitive în a doua săptămână de boală şi pot rămâne pozitive luni sau ani de zile după debutul bolii.

TRATAMENT **Leptospiroza**

- Probabil că iniţierea promptă a antibioterapiei scurtează evoluţia leptospirozei severe şi previne progresia formei uşoare de boală.
- Doxiciclina este medicamentul de elecţie în forma uşoară de leptospiroză; de asemenea, azitromocina poate fi eficientă.
- În cazul formei severe de leptospiroză, se administrează tratament parenteral cu penicilină, ceftriaxonă sau cefotaxim. Din punct de vedere pragmatic, leptospiroza severă necesită iniţierea empirică a terapiei parenterale cu spectru larg de acţiune înainte de confirmarea diagnosticului.

FEBRA RECURENTĂ

Micrbiologie

Borrelia recurrentis cauzează febra recurentă transmisă de păduchi (FRTP), o boală transmisă de la o persoană la alta de către păduchii de corp. În această boală, spirochetele sunt introduse în organism când păduchele infectat este zdrobit (de exemplu, prin scărpinare) şi hemolimfa infectată contaminează pielea. Febra recurentă transmisă de căpuşe (FRTC), o zoonoză transmisă prin intermediul muşcăturii diferitelor tipuri de căpuşă *Ornithodoros*, este cauzată de multiple specii de *Borrelia*.

Epidemiologie

FRTC este endemic în vestul Statelor Unite, în sudul Columbiei Britanice, regiunile de podiş din Mexic, America de Sud şi Centrală, zonele din jurul Mării Mediterane, Asia Centrală şi multe zone din Africa. Doar 13 state au raportat aproximativ 50% dintre toate cazurile din SUA. Există puţine date despre epidemiologia FRTP, dar este bine descrisă în Africa de Est.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale febrei recurente transmise de păduchi și ale febrei recurente transmise de căpușe sunt similare, deși nu sunt identice.

- Pe lângă febră, pacientul prezintă cefalee, mialgii, frisoane, greață/vărsături și artralgii.
  - Icterul, afectarea SNC, peteșiile pe trunchi, extremități și mucoase, epistaxisul și sputa hemoptoică sunt mai frecvente în FRTP.
  - Manifestările neurologice (de exemplu, meningită, deficite focale, paralizii, afectarea sensibilității) apar la 10-30% dintre cazuri și sunt mai frecvente în FRTP.
- Perioada medie de incubație este de 7 zile în FRTC și de 8 zile în FRTP; durata medie a primului episod este de 3 și, respectiv, 5,5 zile, iar perioada medie între primul episod și prima recidivă este de 7 și, respectiv, 9 zile. De obicei, episoadele recurente de febră au durată mai scurtă decât primul episod.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul febrei recurente este confirmat cel mai ușor prin detecția și izolarea spirochetelor în sânge în timpul episodului febril. Cea mai folosită metodă este examinarea microscopică a preparatelor colorate Wright sau Giemsa în strat subțire sau pe frotiurile de sânge periferic în picătură groasă sau peliculă leucocitară.

- Tehnicile PCR au o sensibilitate mai mare, dar sunt folosite doar în studii de cercetare.
- Este posibilă confirmarea serologică a FRTC, dar este limitată de absența standardizării. Poate fi efectuată evaluarea ELISA sau prin fluorescență indirectă; dacă rezultatele sunt pozitive, acestea pot fi confirmate prin imunoblot.

TRATAMENT **Febra recurentă**

- O doză de doxiciclină (100 mg) sau eritromicină (500 mg) este eficientă în FRTP; pentru FRTC se recomandă un tratament pentru 7-10 zile cu oricare dintre antibiotice. De asemenea, se recomandă monitorizarea pentru reacția Jarisch-Herxheimer (o exacerbare acută a simptomelor cu hipotensiune arterială, tahicardie și creșterea marcată a temperaturii) în primele 12 ore după prima doză de antibiotic.
- Dacă se descoperă pleiocitoză în cazul meningitei sau al encefalitei, se recomandă tratament parenteral cu antibiotice.

Prognostic

În cazul FRTP, rata deceselor la persoanele tratate este de 5%, fiind mult mai scăzută la pacienții cu FRTC.

Pentru mai multe informații, vezi Lukehart S. A.: Endemic Treponematoses, cap. 170, p. 1389; Vinetz J. M.: Leptospirosis, cap. 171, p. 1392; Dworkin M. S.: Relapsing Fever, cap. 172, p. 1397; și Steere A. C.: Lyme Borreliosis, cap. 173, p. 1401, în HPIM-18. Pentru detalii despre sifilis, vezi cap. 92 în acest manual.

Capitolul 105
Boli produse de Rickettsii

Microbiologie

Rickettsiile sunt un grup heterogen de cocobacili şi bacili scurţi, mici, obligatoriu intracelulari, majoritatea transmişi de căpuşe, acarieni, muşte sau păduchi. Exceptând tifosul transmis prin păduchi, oamenii sunt gazde accidentale.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale fazelor acute sunt similare în timpul primelor 5 zile: febră, cefalee, mialgii, cu sau fără greaţă, vărsături şi tuse. În evoluţie, manifestările clinice – incluzând apariţia unei erupţii maculare, maculopapulare sau veziculare, escare, pneumonie şi meningoencefalită – variază de la o afecţiune la alta. (Vezi Tabelul 105-1 şi detaliile mai jos)

RICKETTSIOZE TRANSMISE DE CĂPUŞE ŞI ACARIENI

FEBRA PĂTATĂ A MUNŢILOR STÂNCOŞI (FPMS)

Epidemiologie

Cauzată de *R. rickettsia*, FPMS are cea mai ridicată rată caz-fatalitate dintre toate bolile produse de rickettsii.

- În Statele Unite ale Americii, cea mai mare prevalenţă este în statele din sud-est şi central sudice. Majoritatea cazurilor apar din mai până în septembrie.
- O prezentare rară, FPMS fulminantă, a fost asociată cu FPMS la bărbaţii negri cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD).
- FPMS este transmisă de specii diferite de căpuşe în diferite zone geografice – de exemplu, căpuşa câinelui american *(Dermacentor variabilis)* transmite FPMS în două treimi estice ale SUA şi în California, iar căpuşa pădurilor din Munţii Stâncoşi (*Dermacentor andersoni*) transmite FPMS în vestul SUA.

Patogeneză

Rickettsiile sunt inoculate în derm după > 6 ore de la alimentare, se împrăştie în tot organismul prin vasele limfatice şi curentul sangvin, şi infectează numeroase zone de continuitate ale sistemului reticuloendotelial. Creşterea permeabilităţii vasculare, edemul, hipovolemia şi ischemia determină lezarea ţesuturilor şi a organelor.

Manifestări clinice

Perioada de incubaţie este de aproximativ o săptămână (variaţie între 2-14 zile). După trei zile în care sunt prezente simptome nespecifice, 50 dintre pacienţi prezinta rash caracterizat prin macule la nivelul încheieturilor mâinilor şi al gleznelor; ulterior, se dezvoltă leziuni similare pe restul extremităţilor şi pe trunchi.

TABELUL 105-1 CARACTERISTICILE INFECȚIILOR RICKETTSIALE

Boală	Microorganism	Transmitere	Arie geografică	Durata incubației (zile)	Durată (zile)	Erupție (%)	Escare (%)	Limfadenopatie[a]
Febra pătată a Munților Stâncoși	*Rickettsia rickettsii*	Mușcătură de căpușă: *Dermacentor andersoni, D.variabilis*	Statele Unite	2-14	10-20	90	< 1	+
		Amblyomma cajennense, A. aureolatum	America Centrală/de Sud					
		Rhipicephalus sanguineus	Mexic, Brazilia, Statele Unite					
Febra pătată mediteraneeană	*R. conorii*	Mușcătură de căpușă: *R sanguineus, R. pumilio*	Europa de sud, Africa, Orientul Mijlociu, Asia Centrală	5-7	7-14	97	50	+
Febra maculoasă	*R. parkeri*	A. maculatum	Statele Unite, America de Sud	2-10	?	88	94	++
Febra africană dată de mușcătura de căpușă	*R. africae*	Mușcătură de căpușă: *A. hebraeum, A. variegatum*	Africa sub-sahariană, Indiile de Vest	4-10	?	50	90	++++
Rickettsioza variceliformă	*R. akari*	Mușcătură de căpușă: *Liponyssoides sanguineus*	Statele Unite, Ucraina, Turcia, Mexic, Croația	10-17	3-11	100	90	+++
Limfadenopatie transmisă de căpușă	*R. slovaca*	Mușcătură de căpușă: *Dermatocentor marginatus, D. reticularis*	Europa	7-9	17-180	5	100	++++
Febra pătată dată de purici	*R. felis*	Purice (mecanism nedeterminat): *Ctenocephalides felis*	America de Nord și de Sud, Europa	8-16	8-16	80	15	—

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 105-1 CARACTERISTICILE INFECȚIILOR RICKETTSIALE (CONTINUARE)

Boală	Microorganism	Transmitere	Arie geografică	Durata incubației (zile)	Durată (zile)	Erupție (%)	Escare (%)	Limfadenopatie[a]
Tifos epidemic	*R. prowazekii*	Fecale de păduche: *Pediculus humanus corporis*; puricii și păduchii veverițelor zburătoare; sau recrudescență	Pe tot globul	7-14	10-18	80	Nu	—
Tifosul murin	*R. typhi*	Fecale de purice: *Xenophsylla cheopis, C. felis* și altele	Pe tot globul	8-16	8-16	80	Nu	—
Ehrlihioza umană monocitotropică	*Ehrlichia chaffeensis*	Mușcătură de căpușă: *Amblyomma americanum, D. variabilis*	Statele Unite	1-21	3-21	236	Nu	—
Ehrlihioza Ewingii	*E. ewingii*	Mușcătură de căpușă: *Amblyomma americanum*	Statele Unite				Nu	
Anaplasmoza umană granulocitopenică	*Anaplasma phagocytophilum*	Mușcătură de căpușă: *Ixodes scapularis, I. ricinus, I. pacificus, I. persulcatus*	Statele Unite, Europa, Asia	4-81	3-14	Rar	Nu	—
Tifosul de arbore	*Orientia tsutsugamushi*	Mușcătură de acarian: *Leptotrombidium deliense*, altele	Asia, Australia, Noua Guinee, Insulele Pacificului	9-18	6-21	50	35	+++
Febra Q	*Coxiella burnetti*	Inhalarea aerosolilor infectați de la materiale animale (oi, câini, altele), ingestia laptelui sau a produselor de lapte infectate	Pe tot globul	3-30	5-57	<1	Nu	—

[a]++++, sever; +++, marcat; ++, moderat; +, prezent într-o proporție mică de cazuri; —, nu este o caracteristică observată.

- Peteşiile se produc la 41-59 % dintre cazuri, apărând în ziua a 6-a sau după în aproximativ 74% dintre cazurile care includ rash. Afectarea palmelor şi a tălpilor apare după ziua a 5-a, în 43% dintre cazuri, iar în 18-64 % dintre cazuri, nu apare deloc.
- Pacienţii pot prezenta hipovolemie, azotemie prerenală, hipotensiune arterială, edem pulmonar non-cardiogenic, insuficienţă renală, afectare hepatică şi implicarea cardiacă cu disritmie. Hemoragia este o consecinţă rară a leziirii vasculare severe, dar potenţial ameninţătoare de viaţă.
- Afectarea SNC – manifestată ca encefalită, deficite neurologice focale sau meningoencefalită –este un determinant important al evoluţiei. În meningoencefalită, în LCR apar pleiocitoză, cu predominanţa mononuclearelor sau a neutrofilelor, concentraţia crescută a proteinelor şi nivel de glucoză normal.
- Caracteristicile de laborator includ: creşterea concentraţiilor reactanţilor de fază acută (de exemplu, proteina C reactivă), hipoalbuminemie, hiponatriemia şi creşterea nivelului seric al creatin kinazei.

Prognostic

În cazurile netratate, moartea apare frecvent în 8-15 zile după debut; FPMS fulminantă este fatală în 5 zile de la debut. Rata mortalităţii este de 3-5%, în pofida antibioticelor eficiente, în special din cauza întârzierii diagnosticării. Supravieţuitorii cu FPMS se reîntorc frecvent la stadiul de sănătate anterior.

Diagnostic

Diagnosticul de FPMS în timpul primelor trei zile de boală este mai dificil, doar 3% dintre pacienţi prezintă triada clasică de febră, rash şi un istoric de expunere la căpuşe. Când apare rash-ul, diagnosticul de FPMS trebuie luat sigur în considerare.

- Singurul test diagnostic care este util pe parcursul bolii acute este examenul imunohistologic al unei biopsii cutanate din leziunea de rash, care are o sensibilitate de 70% şi o specificitate de 100%.
- Serologia, cel mai frecvent testul de imunofluorescenţă indirectă (IFA), este de obicei pozitivă la 7-10 zile după debutul bolii; este în general detectabil un titru diagnostic de ≥ 1:64.

TRATAMENT **Febra pătată a Munţilor Stâncoşi**

- Medicamentul de elecţie pentru tratamentul copiilor şi al adulţilor cu FPMS este doxiciclina, cu excepţia gravidelor sau a pacienţilor care sunt alergici la medicament (aceştia trebuie să urmeze tratament cu cloramfenicol).
- Medicamentul anti-rickettsial trebuie administrat până când pacientul devine afebril şi starea lui s-a îmbunătăţit pentru 2 sau 3 zile.

ALTE FEBRE PĂTATE TRANSMISE DE CĂPUȘE

- *R. conorii* este întâlnită în sudul Europei, Africa şi Asia. Numele infecţiei cu *R. conorii* variază în funcţie de regiune (de exemplu, febra pătată mediteraneană, tifosul de căpuşă de Kenya).
  - Boala se caracterizează prin febră mare, rash şi – în majoritatea locaţiilor geografice – printr-o escară de inoculare (*pată neagră*) la locul muşcăturii de căpuşă.

- O formă severă a bolii, cu o rată a mortalității de 50%, apare la pacienții cu diabet zaharat, alcoolism și insuficiență cardiacă.
- *Febra africană dată de căpușă*, cauzată de *R. africae*, apare în Africa subsahariană și în insulele din Caraibe și este cea mai frecvent importată rickettsioză în Europa și America de Nord.
- Diagnosticul febrei pătate transmise de căpușe se bazează pe aspecte clinice și epidemiologice și este confirmat prin serologie sau prin detectarea rickettsiilor.
- Agenții terapeutici de succes sunt doxiciclina (100 mg în două prize, oral, 1-5 zile), ciprofloxacina (750 mg în două prize, oral, 5 zile) și cloramfenicolul (500 mg, în patru prize, 7-10 zile).

RICKETTSIOZA VARICELIFORMĂ

Epidemiologie

Această boală este cauzată de *Rickettsia akari* și este întreținută de soareci și căpușele lor. Rickettsioza variceliformă este recunoscută în special în New York, dar au fost raportate cazuri și în alte localități urbane și rurale din Statele Unite, Ucraina, Croația, Mexic și Turcia.

Manifestări clinice

În rickettsioza variceliformă, se formează o papulă la locul inoculării rickettsiei de către căpușă. Leziunea dezvoltă o veziculă centrală, care devine o escară cu crustă, nedureroasă, înconjurată de un halou eritematos. Adenopatia ganglionilor limfatici care drenează regiunea escarei este tipică.

- După o perioadă de incubație de 10-17 zile, debutul bolii este marcat de stare de rău general, frisoane, febră, cefalee și mialgie.
- Rash-ul macular apare în zilele 2-6 de boală și evoluează progresiv în papule, vezicule și cruste, care se vindecă fără cicatrice.
- Rickettsioza variceliformă netratată evoluează cu febră timp de 6 până la 10 zile.

TRATAMENT **Rickettsioza variceliformă**

Doxiciclina este medicamentul de elecție.

RICKETTSIOZE TRANSMISE DE PURICI ȘI PĂDUCHI

TIFOSUL ENDEMIC MURIN (TRANSMIS DE PURICI)

Etiologie și epidemiologie

Cauzat de *R. typhi*, tifosul endemic murin are ca rezervor șobolanul și este transmis de purici.

- Oamenii sunt infectați când fecalele puricelui încărcate cu rickettsii sunt inoculate prin scărpinare într-o leziune pruriginoasă dată de înțepătură; mult mai rar, puricele transmite el însuși microorganismul prin înțepătură. O altă cale posibilă de transmitere este inhalarea aerosolilor de fecale de purice.
- În SUA, tifosul endemic apare mai ales în sudul Texasului și al Californiei; global, tifosul endemic apare în principal în zonele calde, de coastă, la nivelul tropical și subtropical.
- Pacienții își amintesc rareori de expunere la purici, deși expunerea la animale cum ar fi pisicile, oposumul, ratonii, sconcșii și șobolanii este raportată la aproape 40% din cazuri.

- Factorii de risc pentru boala severă includ: vârsta înaintată, patologia asociată și tratamentul cu sulfonamide.

Manifestări clinice

Simptomele prodromale (cefaleea, mialgiile, artralgiile, greața și starea de rău) apar cu 1-3 zile înaintea febrei și frisonului. Aproape toți pacienții au greață și vărsături la debutul bolii.

- Rash-ul este prezent la doar 13% dintre pacienți în momentul prezentării la medic (în jur de 4 zile de la debutul simptomelor), apărând în medie cu 2 zile întârziere la jumătate din restul pacienților, devine maculopapular, afectând mai ales trunchiul decât extremitățile; este în rare cazuri peteșial și implică rar fața, palmele sau plantele.
- Afectarea pulmonară este importantă de obicei în tifosul murin. 35% din pacienți prezintă o tuse chintoasă, neproductivă, și 25% din aceștia prezintă la radiografia toracică opacități pulmonare din cauza pneumoniei interstițiale, a edemului pulmonar și a efuziunilor pleurale.
- Examenele de laborator relevă frecvent anemie, leucopenie precoce în evoluție și leucocitoză tardivă, trombocitopenie, hiponatremie, hipoalbuminemie, creșterea ușoară a nivelului seric al transaminazelor hepatice și azotemie prerenală.
- Complicațiile pot fi reprezentate de insuficiența respiratorie, hematemeză, hemoragie cerebrală și hemoliză.
- Durata bolii netratate este în medie de 12 zile (cu o variație de 9-18 zile).

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe evidențierea în culturi, PCR, în studiul serologic al adsorbției încrucișate, în faza acută și în convalescență, sau prin metode imunohistochimice. Totuși, cei mai mulți pacienți sunt tratați empiric.

TRATAMENT **Tifosul endemic murin**

Doxiciclina (100 mg în două prize, timp de 7-15 zile) este eficientă. Ciprofloxacina se poate administra dacă doxiciclina este contraindicată.

TIFOSUL EPIDEMIC (TRANSMIS DE PĂDUCHE)

Etiologie și epidemiologie

Tifosul epidemic este cauzat de *R. prowazekii* și este transmis de păduchele de corp uman. Veverițele zburătoare și păduchii lor mențin *R. prowazekii* într-un ciclu zoonotic.

- Păduchele de corp uman trăiește în haine în condiții de igienă precare, în special în zone reci, afectate de războaie și dezastre.
- Păduchele dobândește *R. prowazekii* când ingerează sânge de la un pacient infectat cu rickettsia, pe care apoi le elimină prin fecalele sale, iar pacientul își autoinoculează organismul prin scărpinare.
- *Boala Brill-Zinsser* este o formă recidivantă și ușoară de tifos epidemic, care apare la ani de zile după boala acută, ceea ce sugerează că *R. prowazekii* rămâne latentă ani de zile, reactivându-se în momentul scăderii imunității.

Manifestări clinice

Debutul bolii este brutal, cu febră mare, stare de prostrație, cefalee severă, tuse și mialgii severe. Fotofobia, cu injectarea marcată a conjunctivelor și dureri oculare, este frecventă.

- Rash-ul debutează la nivelul porțiunii superioare a trunchiului în ziua a cincea de boală și mai târziu devine generalizat, afectând întreaga suprafață corporală, cu excepția feței, a palmelor și a plantelor.
- În cazurile severe, pot apărea comă și confuzie, necroză cutanată și cangrenă la nivelul degetelor.
- Boala netratată este fatală în 7-40% din cazuri. Pacienții cu infecție netratată dezvoltă insuficiență renală, afectare pluriorganică și manifestări predominant neurologice.

Diagnostic

Tifosul epidemic este câteodată diagnosticat incorect ca febră tifoidă. Diagnosticul se bazează pe examene serologice, imunohistochimice sau prin detectarea *R. prowazekii* la un păduche descoperit la un pacient. Studiile IFA (adsorbția indirectă a anticorpilor fluorescenți) pot deosebi infecțiile cu *R. prowazekii* de cele cu *R.typhi.*

TRATAMENT Tifosul epidemic (transmis de păduche)

Doxiciclina (200 mg x 2 pe zi) este administrată până la 2-3 zile după scăderea febrei, deși, în condiții de epidemie, o singură doză de 200 mg s-a dovedit eficientă.

TIFOSUL TRANSMIS DE PURICELE DE COPAC

- *Orientia tsutsugamushi*, agentul tifosului transmis de puricele de copac, se transmite prin larvele infectate ale căpușei trombiculide, în special în zone cu vegetație cu arbuști mici.
- Boala apare în sezonul ploios. Este endemic în Asia de sud și est, nordul Australiei și insulele din oceanul Pacific și Indian.
- Descrierea clasică a unui caz include: escară la locul de fixare și alimentație a capușei, limfadenopatie regională și rash maculopapular – semne care sunt rar evidențiate la pacienții indigeni; pacienții occidentali nu prezintă de obicei toate cele trei caracteristici. Cazurile severe includ encefalita severă și pneumonie interstițială.
- Tifosul transmis de puricele de copac poate fi diagnosticat prin metode serologice (IFA, imunoperoxidază indirectă și evaluări enzimatice); analiza PCR a escarelor și a sângelui este, de asemenea, eficientă.
- Tratamentul constă în administrarea 7-15 zile de doxiciclină (100 mg x 2/zi) sau cloramfenicol (500 mg x 4/zi), sau 3 zile de azitromicină (500 mg/zi).

EHRLICHIOZA ȘI ANAPLASMOZA

Două specii de *Ehrlichia* și una de *Anaplasma* – obligatoriu intracelulare – sunt transmise de căpușe la om, cauzând infecții severe și răspândite.

EHRLICHIOZA MONOCITARĂ UMANĂ (EMU)

Etiologie și epidemiologie

EMU este cauzată de *E. chaffeensis* și, în Statele Unite, apare în statele din centru-sud și sud-est. Incidența poate fi mai mare de 414 cazuri la 100 000 de locuitori.

- *E. chaffeensis* sunt transmise de căpușa Lone Star (*A. americanum*), iar cerbul cu coadă albă este un rezervor gazdă major.
- Majoritatea pacienților sunt de sex masculin; vârsta medie de apariție este 53 de ani.
- *E. ewingii* cauzează o infecție asemănătoare, dar mai puțin severă ca cea produsă de *E. chaffeensis*.

Manifestări clinice

Semnele şi simptomele clinice nu sunt specifice şi includ: febră (96%), cefalee (72%), mialgie (68%) şi stare de rău (77%). Mai puţin frecvente sunt greaţa, vărsăturile, diareea, tusea, rash-ul şi confuzia.

- Perioada medie de incubaţie este de 8 zile.
- Ehrlichioza monocitară umană poate fi severă: 62% dintre pacienţi sunt spitalizaţi şi aproximativ 3% decedează. Complicaţiile severe sunt sindroame asemănătoare şocului toxic: detresă respiratorie, meningoencefalită, hemoragie şi infecţii fulminante.
- Leucopenia (61%), trombocitopenia (73%) şi nivelurile serice ridicate ale transaminazelor hepatice (84%) sunt comune.

Diagnostic

Deoarece ehrlichioza monocitară umană poat fi fatală, se impune tratamentul antibiotic empiric, bazat pe diagnosticul clinic. Pot fi efectuate testarea PCR înaintea iniţierii tratamentului antibiotic sau serodiagnosticul retrospective pentru detectarea titrurilor crescute ale anticorpilor. Morulele sunt demonstrate în < 10% dintre frotiurile periferice.

Tratament

Terapia cu doxiciclină (100 mg oral sau intravenos de două ori pe zi) sau tetraciclina (250-500 mg oral la 6 ore) este eficientă şi trebuie continuată 3-5 zile după scăderea febrei.

ANAPLASMOZA GRANULOCITOTROPICĂ UMANĂ (AGU)

Etiologie şi epidemiologie

AGU este cauzată de *Anaplasma phagocytophilum* şi, în SUA, apare în special în statele din nord-est şi în partea superioară a teritoriilor de vest.

- Distribuţia geografică a cazurilor este similară cu cea a bolii Lyme şi a infecţiei cu *Babesia microti*, din cauza vectorului comun – căpuşa *I. scapularis.*
- Anaplasmoza granulocitotropică umană are vârful de incidenţă în intervalul mai-iulie, dar boala poate apărea pe tot parcursul anului.

Manifestări clinice

Ratele de seropozitivitate sunt înalte în regiunile endemice, astfel se pare că majoritatea indivizilor dezvoltă infecţii subclinice.

- După o perioadă de incubaţie de 4-8 zile, pacientul prezintă febră (91% dintre cazuri), mialgie (77%), cefalee (77%) şi stare de rău (94%).
- Complicaţiile severe apar cel mai adesea la pacienţii în vârstă şi includ sindrom de detresă respiratorie acută, un sindrom asemănător şocului toxic şi infecţii oportuniste ameninţătoare de viaţă.
- Examenele de laborator evidenţiază trombocitopenie, leucopenie şi creşterea nivelurilor serice ale transaminazelor.

Diagnostic

Anaplasmoza granulocitotropică umană ar trebui luată în considerare la pacienţii cu afecţiuniasemănătoare gripei în timpul sezoanelor de activitate a căpuşelor *Ixodes* (din mai până în decembrie) şi la pacienţii cu boală Lyme severă, atipică.

- Examinarea frotiului sangvin poate evidenţia morule în neutrofile în 20-75 % din infecţii.

- Testarea PCR înainte de instituirea tratamentului antibiotic sau serodiagnosticul retrospectiv, care arată o creştere de patru ori a titrului anticorpilor confirmă diagnosticul.

Tratament

Doxiciclina (100 mg p.o. x 2/zi) este eficientă, majoritatea pacienţilor prezentând diminuarea simptomelor în 24-48 de ore. Gravidele şi copiii cu vârsta < 8 ani trebuie trataţi cu rifampicină.

PROFILAXIE

Prevenţia EMU şi AGU necesită evitarea căpuşelor în ariile endemice, utilizarea de haine de protecţie şi de insectifuge anticăpuşe, căutarea atentă a căpuşelor după expunere şi îndepărtarea promptă a celor ataşate.

FEBRA Q

Microbiologie

Coxiella burnetii – agentul etiologic al febrei Q – este un cocobacil intracelular de dimensiuni mici, pleiomorf, cu un perete celular Gram-negativ.

Epidemiologie şi patogenie

Febra Q este o zoonoză, larg răspândită pe glob. Sursele primare ale infecţiei umane sunt vitele, oile şi caprele; multe alte animale pot fi vectori de transmitere sau rezervoare pentru *C. burnetii* la oameni.

- La mamiferele femele infectate, *C. burnetii* se localizează în uter şi glandele mamare; infecţia este reactivată în timpul sarcinii şi concentraţii înalte de *C. burnetii* sunt depistate în placentă. În momentul naşterii, *C. burnetii* este dispersată ca aerosoli şi infecţia urmează inhalării acestui microorganism.
- Persoanele cu risc pentru febra Q sunt reprezentate de lucrătorii din abatoare, veterinarii, fermierii sau alte persoane care intră în contact cu animalele infectate, în special cu animalele nou-născute sau cu produsele de concepţie.
- În Statele Unite ale Americii, sunt diagnosticate 28-54 de cazuri pe an; în Australia, sunt descrise 30 de cazuri la un milion de persoane anual.

Manifestări clinice

Prezentarea clinică specifică a febrei Q diferă în funcţie de zona geografică (de exemplu, pneumonie în Noua Scoţie şi hepatită granulomatoasă în Marsilia); febra Q cronică implică aproape întotdeauna endocardita.

- *Febra Q acută*: după perioada de incubaţie de 3-30 de zile, pacienţii pot prezenta un sindrom asemănător gripei, febră prelungită, pneumonie, hepatită, pericardită, miocardită, meningoencefalită şi infecţii în timpul sarcinii.
  - Simptomatologia este adesea nespecifică (de exemplu, febră, oboseală extremă, cefalee severă, frisoane, transpiraţii, greaţă, vărsături, diaree, tuse şi, ocazional, rash).
  - Radiografia toracică poate evidenţia opacităţi multiple rotunde la pacienţii din zonele endemice, care sunt foarte sugestive pentru pneumonia din febra Q.
  - Numărul de leucocite este, în general, normal, dar este prezentă trombocitopenia. În timpul convalescenţei, poate apărea o trombocitoză reactivă.
  - O stare de oboseală prelungită, însoţită de o constelaţie de simptome nespecifice (de exemplu, cefalee, mialgii, artralgii), poate urma după febra Q (sindromul de oboseală post-febra Q).

- *Febra Q cronică*: Pacienţii cu endocardită determinată de *C. burnetii* au de obicei boală valvulară, imunosupresie sau insuficienţă renală cronică anterioară.
  - Febra este de obicei absentă sau scăzută; pacienţii pot avea simptome nespecifice timp de 1 an înainte de diagnostic.
  - Vegetaţiile valvulare sunt detectate la doar 12 % din pacienţi prin ecocardiografie transtoracică, dar rata detecţiei poate fi mai înaltă prin ecocardiografie transesofagiană. Vegetaţiile în endocardita din febra Q cronică diferă de cele din endocardita bacteriană de alte etiologii, manifestându-se ca noduli endoteliali la nivelul valvelor.
  - Boala ar trebui suspectată la toţi pacienţii care au endocardită şi culturi negative.
  - Deşi *C. burnetii* poate fi izolată prin tehnica „shell-vial", totuşi, majoritatea laboratoarelor nu îşi permit să o izoleze curent, deoarece este considerată puternic infecţioasă. PCR poate fi utilizată pentru a amplifica ADN-ul *C. burnetii* din ţesuturi sau probe bioptice, dar testele serologice sunt, totuşi cel mai bun instrument de diagnostic. Imunofluorescenţa indirectă (IFA) este metoda de elecţie pentru diagnostic.

TRATAMENT Febra Q

- Febra Q acută se tratează cu doxiciclină (100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile).
  - Chinolonele sunt, de asemenea, eficiente.
  - Când febra Q este diagnosticată la o femeie însărcinată, tratamentul cu trimetoprim-sulfametoxazol este recomandat pe durata sarcinii. Tratamentul febrei Q cronice este dificil şi necesită monitorizare atentă.
- Tratamentul recomandat astăzi pentru febra Q cronică se face cu doxiciclină (100 mg în două prize) şi hidroxiclorochină (200 mg în trei prize, cu menţinera unei concentraţii plasmatice de 0,8-1,2 µg/mL) timp de 18 luni.
  - *In vitro*, hidroxiclorochina creşte capacitatea bactericidă a doxiciclinei faţă de *C. burnetii*.
  - Trebuie determinată concentraţia minimă inhibitorie (CMI) a doxiciclinei şi monitorizate nivelurile serice ale doxiciclinei, ţinta fiind un nivel seric al doxiciclinei/CMI ≥ 1.
  - Pacienţii trataţi cu această schemă trebuie avertizaţi despre riscurile de fotosensibilitate şi toxicitate retiniană.
  - Dacă schema cu asocierea dintre doxiciclină şi hidroxiclorochină nu poate fi utilizată, ar trebui folosite cel puţin două medicamente active pe *C. burnetii*. Rifampicina (300 mg o dată pe zi), combinată cu doxiciclină (100 mg în două prize) sau ciprofloxacina (750 mg de două ori pe zi) au fost folosite cu succes.
  - Tratamentul trebuie administrat cel puţin 3 ani, cu întrerupere doar dacă anticorpii IgA de fază I au un titru $\leq$ 1:50 şi dacă titrul IgG de fază I este $\leq$ 1:200.

Pentru mai multe informaţii, vezi Walker D. H., Dumler J. S., Marrie T.: Rickettsial Diseases, cap. 174, p. 1407, în HPIM-18.

CAPITOLUL 106

Infecțiile cu *Mycoplasma*

Cu dimensiuni cuprinse între 150 și 350 nm, micoplasmele sunt cele mai mici viețuitoare cunoscute. Datele secvenței genomului de la numeroasele specii de *Mycoplasma* au ajutat la definirea setului minim de gene necesar vieții celulare. Fără perete celular și limitate doar de membrana plasmatică, micoplasmele colonizează suprafețele mucoase ale tracturilor respirator și urogenital.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Epidemiologie

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* apare pe tot mapamondul și fără un pattern sezonier. Deși pneumonia este modalitatea clasică de prezentare, infecțiile non-pneumonice sunt de 20 de ori mai frecvente.

- Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* este dobândită prin inhalare de aerosoli, perioada de incubație fiind de 2-4 săptămâni.
- Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* reprezintă aproximativ 23% dintre cazurile de pneumonie dobândită în comunitate la adulți.

Manifestări clinice

Mycoplasma pneumoniae este adesea grupată cu *Chlamydia pneumoniae* și *Legionella* sp. ca cea mai importantă cauză de pneumonie „atipică" dobândită în comunitate. Prezentarea clinică nu ajută la distingerea pneumoniei cu *Mycoplasma pneumoniae* de pneumonii de altă etiologie bacteriană.

- Infecția acută cu *Mycoplasma pneumoniae* se manifestă ca un sindrom respirator superior nespecific cu faringită, traheobronșită și/sau wheezing. Pneumonia apare la 3-13% dintre pacienții infectați. Cel mai frecvent simptom la prezentarea la medic este tusea neproductivă. Alte simptome obișnuite sunt: starea de rău, cefaleea, frisoanele și febra.
- La examenul clinic, aproximativ 80% dintre pacienți prezintă wheezing sau raluri.
- Simptomele se remit de obicei în 2-3 săptămâni, tratamentul antimicrobian adecvat scurtând semnificativ durata bolii.
- Rareori, infecția se agravează, determinând decesul pacientului.
- Manifestările extrapulmonare ale infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* sunt relativ rare și pot include: erupții cutanate (de exemplu, eritem multiform major, rash), manifestări neurologice (de exemplu, encefalită, sindrom Guillain-Barré, encefalomielită demielinizantă acută), artrită septică (în special la pacienții cu hipogamaglobulinemie) și manifestări hematologice (de exemplu, anemie hemolitică, coagulopatii).

Diagnostic

Manifestările clinice, testele de laborator nemicrobiologice și radiografia toracică nu sunt utile în diferențierea pneumoniei cu *M. pneumoniae* de pneumonii de alte etiologii.

- Infecția acută cu *M. pneumoniae* poate fi diagnosticată prin analiza PCR a secrețiilor tractului respirator, 65-90% fiind sensibilă și 90-100% specifică.

- Pentru diagnosticul de rutină nu se recomandă culturile cu *M. pneumoniae* (care necesită medii speciale) deoarece sensibilitatea este ≤ 60%, iar creșterea microorganismelor se face în câteva săptămâni.
- Testele serologice pentru anticorpii IgM și IgG anti-*M. pneumoniae* necesită examinarea a două mostre de ser, în fază acută și în convalescență, și de aceea sunt mai puţin utilizate în diagnosticul infecției acute. Mai mult decât atât, anticorpii IgM anti-*M. pneumoniae* pot persista până la un an după infecția acută.
- Măsurarea titrului aglutininelor la rece nu mai este recomandată deoarece rezultatele sunt nespecifice.

TRATAMENT **Infecțiile cauzate de *M. pneumoniae***

- Opţiunile pentru tratamentul antibiotic includ: macrolide (azitromicină, 500 mg p.o. prima zi, urmat de 250 mg pentru patru zile), tetraciclină (doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi, 10-14 zile) și fluorochinolone respiratorii (levofloxacină, 500-750 mg p.o. pe zi, 10-14 zile).
- *Nu* se recomandă ciprofloxacina și ofloxacina din cauza concentrației inhibitorii minime crescute în cazul *M. pneumoniae.*

MYCOPLASME GENITALE

Vezi Cap. 92.

Pentru mai multe informații, vezi Hardy R. D.: Infections Due to Mycoplasmas, cap. 175, în HPIM-18.

CAPITOLUL 107

Infecțiile cu *Chlamydia*

MICROBIOLOGIE

- Chlamidiile sunt paraziți obligatoriu intracelulari care posedă atât ADN, cât și ARN (o trăsătură care le deosebește de virusuri) și au un perete celular similar cu cel al bacteriilor Gram-negative.
- Aceste microorganisme au un ciclu reproductiv complex și există în două forme:
  - *Corpul elementar* (forma infecțioasă) este adaptat pentru supraviețuire extracelulară, în timp ce *corpul reticulat* este adaptat pentru supravieţuire și multiplicare intracelulară.
  - După 18-24 de ore de la infectare, corpii reticulaţi se condensează și formează corpi elementari care sunt eliberaţi pentru a iniţia infecția celulelor adiacente sau transmiterea la altă persoană.
- Speciile de *Chlamydia* care infectează oamenii: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci* și *Chlamydia pneumoniae.*

- Testele de fixare a complementului (FC) și de imunoevaluare enzimatică care detectează lipozaharidele identifică chlamidiile doar până la nivelul genului.
- Testul de microimunofluorescență (MIF) poate diferenția cele trei specii.

INFECȚIILE CU *C. TRACHOMATIS*

INFECȚIILE GENITALE, INCLUSIV LIMFOGRANULOMUL VENERIAN

Vezi Cap. 92.

TRAHOMUL ȘI CONJUNCTIVITA CU INCLUZII A ADULTULUI (CIA)

Etiologie

- Trahomul este o conjunctivită cronică asociată cu infecția cu *C. trachomatis*, serotipurile A, B, Ba și C. Se transmite prin contactul cu secrețiile oculare de la un pacient infectat, care pot fi transferate și de muște.
- *Conjunctivita cu incluzii* a adultului este o infecție oculară acută la adulții expuși secrețiilor genitale infectate și la copiii lor nou-născuți. Această infecție este cauzată de tulpini de *C. trachomatis* transmise sexual, de obicei serotipurile D până la K.

Epidemiologie

Trahomul este o cauză majoră de orbire care poate fi prevenită, aproximativ 6 milioane de pacienți fiind afectați. În ariile cu trahom hiperendemic din Africa de Nord, Africa subsahariană, Orientul Mijlociu și părți ale Asiei, prevalența este de aproximativ 100% la copiii mici. Reinfecția și infecția persistentă sunt frecvente.

Manifestări clinice

Atât trahomul endemic, cât și conjunctivita cu incluzii a adultului se prezintă inițial ca o conjunctivită caracterizată prin foliculi limfoizi mici în conjunctivă, cu toate că trahomul începe de obicei insidios, înainte de vârsta de 2 ani.

- Pe măsură ce boala evoluează, corneea este afectată, prezentând infiltrate inflamatorii leucocitare și vascularizație superficială (formare de panus).
  - Cicatrizarea conjunctivală afectează în final pleoapele, determinându-le să se întoarcă spre interior, astfel încât genele internalizate abrazionează globul ocular (trichiază și entropion).
  - În cele din urmă, epiteliul corneean se poate ulcera, cu cicatrizare corneeană consecutivă și orbire.
  - Distrugerea celulelor calicifonne ale conjunctivei, a ductelor lacrimale și a glandelor lacrimale poate produce un sindrom de „ochi uscat" (xeroză), cu opacitate corneeană și ulcere corneene secundare, bacteriene.
- CIA este o conjunctivită foliculară unilaterală cu limfadenopatie preauriculară, similară cu cea întâlnită în conjunctivita acută cu adenovirus sau herpesvirus.
  - Inflamația corneeană apare sub forma unor opacități discrete, eroziuni epiteliale punctiforme și vascularizație corneeană superficială.
  - Dacă nu este tratată, boala poate persista 6 săptămâni până la 2 ani.

Diagnostic

Diagnosticul clinic al trahomului clasic poate fi realizat dacă sunt prezente două dintre următoarele semne: foliculi limfoizi pe conjunctiva palpebrală superioară, cicatrizare conjunctivală tipică, panus vascular sau foliculi ai limbului.

- Incluziile intracitoplasmatice chlamidiene sunt prezente în 10 până la 60% dintre frotiurile conjunctivale colorate Giemsa la copiii cu inflamație severă.
- Cu toate acestea, testele de amplificare a acidului nucleic chlamydian sunt mai sensibile în detectarea infecției.

TRATAMENT Trahom/CIA

- Conjunctivita cu incluzii la adult răspunde bine la azitromicină (o singură doză de un gram p.o.) sau doxiciclină (100 mg p.o. în două prize zilnice, 7 zile). Tratarea simultană a tuturor contacților sexuali ai pacientului este, de asemenea, necesară pentru a preveni reinfecția oculară și pentru a evita bolile genitale cauzate de infecția chlamidiană.

INFECȚIILE CU *C. PSITTACI*

Etiologie și epidemiologie

Aproape orice specie aviară poate purta *C. psittaci*. Păsările psitacine (papagalii, peruși) sunt cel mai frecvent infectate; infecțiile la om sunt rare și apar doar ca zoonoze.

- Expunerea este mai mare la proprietarii magazinelor de animale și la muncitorii din crescătoriile de păsări.
- Prezent în secrețiile nazale, excrețiile, țesuturile și penele păsărilor infectate, *C. psittaci* se transmite la om prin contactul direct cu o pasăre infectată sau pe cale respiratorie. Transmiterea de la persoană la persoană nu a fost niciodată dovedită.
- Ca rezultat al obligativității carantinei pentru păsările importate și al măsurilor igienice veterinare, epidemiile și cazurile sporadice de psitacoză sunt astăzi rare, cu mai puțin de 50 de cazuri confirmate raportate în SUA în fiecare an.

Manifestări clinice

Manifestările clinice și evoluția psitacozei sunt extrem de variabile, de la forme asimptomatice sau ușoare, pneumonie atipică primară acută (care este fatală în 10% dintre cazurile netratate) și până la pneumonie cronică severă.

- După o perioadă de incubație de > 5 până la 19 zile, boala poate debuta brusc cu frisoane, febră, cefalee severă, hepatomegalie și/sau splenomegalie, și tulburări gastrointestinale.
- Complicațiile cardiace pot include endocardita și miocardita.

Diagnostic

Diagnosticul poate fi confirmat prin teste serologice.

- „Standardul de aur“ este testul MIF.
- Un titru crescut de anticorpi > 1:16 sau de patru ori mai mare între faza acută și convalescență în serul pacienților cu sindroame clinice compatibile cu această infecție poate fi utilizat pentru diagnosticul psitacozei.

TRATAMENT Infecțiile cu *C. psittaci*

- Tetraciclina (250 mg p.o. x 4/zi pentru 3 săptămâni) este tratamentul de elecție.
- Eritromicina (500 mg p.o. x 4/zi) reprezintă un agent alternativ.

INFECȚIILE DETERMINATE DE *C. PNEUMONIAE*

Epidemiologie

C. pneumoniae este o cauză comună de boli respiratorii la om, în special la adulții tineri.

- Seroprevalența de 40-70% demonstrează că *C. pneumoniae* este larg răspândită pe tot globul. Seropozitivitatea este detectată în primul rând la copiii de vârstă școlară, apoi crește cu aproximativ 10% per decadă de vârstă.
- Rolul *C. pneumonia* în boala aterosclerotică a fost mult timp discutată. Studiile de tratament pe scară largă au pus la îndoială rolul etiologic al acestui microorganism în această afecțiune.

Manifestări clinice

Spectrul clinic al infecțiilor determinate de *C. pneumoniae* include faringite acute, sinuzite, bronșite și pneumonii.

- Pneumoniile cauzate de *C. pneumoniae* seamănă cu pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*. Pacientul are antecedente de infecții ale căilor respiratorii superioare cu febră, tuse neproductivă, semne minime la auscultația toracelui, mici infiltrații segmentare pe radiografia toracică și fără leucocitoză.
  - Infecția primară este mult mai severă ca reinfecția.
  - La bătrâni, pneumonia dată de *C. pneumoniae* poate fi severă.

Diagnostic

Diagnosticul infecției cu *C. pneumoniae* se bazează pe testele de serologie.

- Diagnosticul infecției acute cu *C. pneumoniae* necesită demonstrarea creșterii de patru ori a titrului anticorpilor între faza acută și convalescență în serul pacienților.
- Tehnicile pentru culturi celulare nu sunt accesibile de rutină. PCR pentru *C. pneumoniae* este disponibilă doar în scopuri de cercetare.

TRATAMENT **Infecțiile cu *C. pneumoniae***

- Eritromicină sau tetraciclină (2 g/zi, 10-14 zile)
- Alte macrolide (de exemplu, azitromicina) și unele fluorochinolone (de exemplu, levofloxacina și gatifloxacina) reprezintă agenți alternativi.

Pentru mai multe informații, vezi Gaydos C. A., Quinn T. C.: Chlamydial Infections, cap. 176, p. 1421, în HPIM-18.

CAPITOLUL 108

Infecțiile cu Herpesvirusuri

VIRUSURILE HERPES SIMPLEX

MICROBIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Virusurile herpes simplex HSV-1 şi HSV-2 sunt virusuri ADN liniare, dublu spiralate, iar secvenţele omoloage se suprapun în proporţie de aproximativ 50%. Expunerea la virus a suprafeţelor mucoase sau a pielii lezate permite pătrunderea virusului şi iniţierea replicării în celulele epidermului şi ale dermului înainte de infecţia celulelor neuronale şi dezvoltarea infecţiei latent în ganglioni.

- Reactivarea apare când expresia genei virale normale este reluată, cu reapariţia virusului la nivelul mucoaselor.
- Atât imunitatea mediată umoral, cât şi cea mediată celular (inclusiv imunitatea specifică de tip) sunt importante din punct de vedere clinic.

EPIDEMIOLOGIE

Infecţia cu HSV-1 se produce mai frecvent şi mai devreme decât infecţia cu HSV-2. Peste 90% dintre adulţi au anticorpi pentru HSV-1 din a cincea decadă de viaţă. Anticorpii pentru HSV-2 nu sunt detectaţi, de obicei, înainte de adolescenţă şi se corelează cu activitatea sexuală; aproximativ 15-20 % din populaţia SUA are anticorpi pentru HSV-2.

- Transmiterea HSV se poate face prin contact cu persoane cu leziuni ulcerative active sau cu pacienţii fără manifestări clinice de infecţie, pe ale căror suprafeţe mucoase are loc replicarea virală.
- Reactivarea HSV este foarte frecventă: pacienţii imunosupresaţi răspândesc virusul HSV-2 cu o frecvenţă de 25% din zile, cu 29% pentru episoadele de reactivare genitală cu durata < 6 ore.
- Rezervorul mare de purtători neidentificaţi şi reactivarea asimptomatică frecventă a HSV-2 explică răspândirea continuă a HSV pe tot globul.

MANIFESTĂRI CLINICE

Ambele subtipuri virale pot determina infecţii genitale şi oro-faciale, manifestările clinice nefiind diferenţiabile între ele. Infecţia genitală cu HSV-2 este de două ori mai susceptibilă la reactivare şi este urmată de episoade recurente de 8-10 ori mai frecvent decât infecţia genitală cu HSV-1. În schimb, infecţia oro-labială cu HSV-1 este urmată de episoade recurente mai frecvent decât infecţia oro-labială cu HSV-2. Perioada de incubaţie pentru infecţia primară variază între 1 şi 26 de zile (în medie, 6-8 zile).

Infecțiile oro-faciale

Infecţia primară cu HSV-1 determină faringită, gingistomatită şi febră, indispoziţie, mialgii, imposibilitatea alimentării, iritabilitate şi adenopatie cervicală, care pot dura până la 14 zile; apar leziuni ale palatului, ale gingiilor, ale limbii, ale buzelor, ale feţei, ale faringelui posterior şi/sau ale pilierilor amigdalieni.

- Reactivarea HSV din ganglionii trigeminali poate fi asociată cu excreţia asimptomatică de virus în salivă, dezvoltarea de ulceraţii ale mucoasei bucale sau ulceraţii herpetice pe suprafaţa roşie a buzei sau pe tegumentul feţei.

- Aproximativ 50-70% dintre pacienţii seropozitivi care au suferit o intervenţie de decompresie a rădăcinii nervului trigemen şi 10-15% dintre cei care au avut o extracţie dentară dezvoltă ulterior o infecţie herpetică oro-labială, în medie la 3 zile după inteventie.
- Reactivarea HSV-1 sau a VZV în porţiunea mandibulară a nervului facial produce paralizie facială flască (paralizia lui Bell).

- Pacienţii cu imunosupresie pot prezenta o infecție gravă care se poate extinde în profunzimea straturilor mucoase şi cutanate, cauzând friabilitate, necroză, sângerare, durere severă şi imposibilitatea alimentării cu solide şi lichide.
- Pacienţii cu dermatită atopică pot dezvolta şi o infecție severă oro-facială cu HSV (eczemă herpetică), cu leziuni cutanate extinse şi, ocazional, diseminare viscerală.
- Infecţia cu HSV este un factor precipitant în aproximativ 75% dintre cazurile de eritem multiform.

Infecții genitale (vezi Chap. 92)

Primul episod al herpesului genital primar se caracterizează prin febră, cefalee, stare de rău şi mialgii. Simptomele predominante locale sunt: durerea, pruritul, disuria, scurgerile vaginale şi uretrale, adenopatie inghinală uşoară şi dureroasă.

- Pacienţii care au avut anterior o infecţie cu HSV-1 vor dezvolta forme mai uşoare de boală.
- Infecţiile reactivate sunt de obicei subclinice sau produc leziuni genitale sau uretrită cu disurie.
- Chiar fără un istoric de contacte sexuale anale, pot apărea leziuni perianale ca rezultat al instalării latenţei în dermatomul sacrat, în urma unor infecţii anterioare de tract genital.

Panarițiul herpetic

Semnele şi simptomele clinice ale panariţiului herpetic, infecţia HSV a degetelor, constau într-un debut brusc, cu edem, eritem, durere şi leziuni veziculare sau pustuloase la vârful degetului, greu de diferenţiat de cele din infecţiile piogene bacteriene. Febra, limfadenita şi limfadenopatia epitrohleară şi axilară sunt frecvente.

Herpes gladiatorum

Infecţiile HSV facilitate de traumatismele pielii, care survin în timpul luptelor, pot apărea aproape în orice zonă a organismului, dar afectează în mod frecvent toracele, urechile, faţa şi mâinile.

Infecțiile oculare

Infecţia oculară cu HSV este cea mai frecventă cauză a cecităţii corneene în Statele Unite.

- Cheratita HVS se manifestă printr-un debut brusc, cu durere, înceţoşarea vederii, chemozis, conjunctivită şi leziuni dendritice ale corneei. Utilizarea corticoizilor locali poate exacerba simptomatologia. Recurenţele sunt frecvente.
- Alte manifestări includ corioretinita şi retinita necrozantă acută.

Infecțiile sistemului nervos central și periferic

Encefalita HVS reprezintă 10-20% din totalul cazurilor de encefalită virală acută sporadică din Statele Unite, 95% dintre aceste cazuri fiind cauzate de

HSV-1 (fie infecție primară, fie reactivată). Incidența acestor infecții este estimată la 2,3 cazuri la un milion de persoane pe an.

- Pacienții prezintă febră, semne și simptome neurologice de focar cu debut brusc, în special de lob temporal. În cazuri grave, pot fi găsite hematii în LCR, din cauza necrozei hemoragice.
- Având în vedere potențiala severitate a acestei boli, tratamentul antiviral trebuie început înaintea confirmării acestui diagnostic sau, dacă nu, se stabilește un diagnostic alternativ.
- Meningita HSV, care se asociază de obicei cu infecție genitală primară cu HSV, este o afecțiune acută limitată, ce se manifestă prin cefalee, febră ușoară, fotofobie și durează 2-7 zile.
  - Dintre cazurile de meningită aseptică, 3-15% sunt cauzate de HSV.
  - HSV este cea mai frecventă cauză a meningitei recurente limfocitare (meningita Mollaret).
- Disfuncția sistemului nervos vegetativ, asociată infecțiilor cu HSV și cu virusul varicelo-zosterian afectează în special regiunea sacrată, determinând pareze, parestezii ale feselor sau ale zonei perineale, retenție urinară, constipație și impotență la bărbați.
  - Simptomatologia se remite treptat în câteva zile, până la câteva săptămâni.
  - Rareori, după infecția HSV, pot apărea mielita transversă sau sindromul Guillain-Barré.

Infecții viscerale

Infectarea cu HSV a organelor viscerale apare, de obicei, în urma viremiei și este frecventă implicarea mai multor organe. Totuși, manifestările infecției cu HSV pot implica uneori numai esofagul, plămânul sau ficatul.

- În cazul esofagitei HSV, pacientul prezintă: odinofagie, disfagie, durere retrosternală, pierdere în greutate și multiple ulcerații ovale, pe un fond eritematos. Detectarea HSV este necesară pentru a face diagnosticul diferențial între esofagita HSV și alte forme de esofagită (de exemplu, esofagita cu *Candida*).
- Pneumonita HSV este rară, exceptând cazul pacienților cu imunosupresie severă, producându-se, de obicei, o pneumonie necrozantă de focar, care are o rată de mortalitate > 80%.
- Infecția cu HSV a ficatului apare în primul rând la pacienții imunocompetenți și se asociază cu febră, creștere bruscă a bilirubinei și a transaminazelor serice, și leucopenie (leucocite < 4 000/μL).

Infecțiile neonatale HSV

Frecvența infecției viscerale și/sau SNC este cea mai înaltă la sugarii mai mici de 6 săptămâni infectați cu HIV; fără terapie, mortalitatea este de 65%.

- Infecția neonatală este frecvent dobândită perinatal prin contactul în timpul nașterii cu secrețiile genitale infectate.
- Mai mult de două treimi dintre infecțiile neonatale sunt cauzate de HSV-2. Riscul dezvoltării infecției HSV neonatale este de 10 ori mai mare pentru un sugar născut de o mamă care a dobândit recent HSV, comparativ cu alți sugari.

DIAGNOSTIC

Studiile microscopice, culturile cu virusuri, examenele serologice și PCR sunt utilizate pentru diagnosticul infecțiilor HSV.

- Indiferent de metoda de detecţie, sensibilitatea este mai mare pentru leziunile veziculare ale mucoasei faţă de cele ulcerative, în principal faţă de boala recurentă, şi la pacienţii cu sistem imunitar compromise faţă de cei imunocompetenţi.
- PCR este cea mai sensibilă metodă de detectare a HSV şi trebuie utilizată oricând este posibil.
- Frotiul Tzanck (obţinut din produsul de grataj de la baza leziunilor, colorat Giemsa) pentru detecţia celulelor gigantice sau a incluziunilor intranucleare, caracteristic atât infecţiei cu *Herpesvirus* , cât şi celei cu VZV, are o sensibilitate joasă; trebuie efectuat de un clinician cu multă experienţă.
- Testele serologice pot fi folosite pentru a demonstra o expunere anterioară la HSV; nu este disponibilă nicio metodă IgM de încredere, care să definească infecţia HSV acută.

TRATAMENT **Infecţiile cu virusul herpes simplex**

- Tabelul 108-1 cuprinde chimioterapia antivirală pentru infecţia cu HSV.
  - Toţi agenţii antivirali aprobaţi pentru uz împotriva HSV inhibă ADN-polimeraza virală.
  - Acyclovirul poate cristaliza în parenchimul renal, determinând insuficienţă renală tranzitorie; acest medicament se administrează lent într-o oră, pacientul fiind bine hidratat.
  - Tulpinile de HSV rezistente la acyclovir sunt rare, fiind identificate în primul rând la pacienţii cu sistem imunitar afectat. În general, ele sunt rezistente şi la valaciclovir şi famciclovir, care au mecanisme de acţiune similare.

PREVENŢIE

Formele de contracepţie de tip barieră (în special prezervativele) scad probabilitatea transmiterii infecţiei HSV, în special în timpul perioadelor de excreţie virală asimptomatică. Terapia cronică antivirală zilnică folosind valacyclovir poate de asemenea să fie parţial eficientă în reducerea dobândirii HSV-2, în special la femeile susceptibile.

INFECŢIILE CU VIRUSUL VARICELO-ZOSTERIAN

MICROBIOLOGIE ŞI PATOGENIE

Virusul varicelo-zosterian – virus ADN dublu catenar din familia *Herpesviridae* – are un ciclu patogenic similar HSV. Infecţia primară este transmisă pe cale respiratorie, apoi urmează o replicare locală, cu producerea viremiei, susţinută de natura leziunilor pielii în varicelă, care sunt răspândite pe toată suprafaţa sa; apoi, virusul poate infecta ganglionii rădăcinilor dorsale unde rămâne latent până la reactivare.

EPIDEMIOLOGIE ŞI MANIFESTĂRI CLINICE

VZV cauzează două afecţiuni distincte: infecţia primară (varicela sau vărsatul de vânt) şi infecţia recurentă (herpes zoster sau zona zoster).

Varicela

Pacientul se prezintă la medic cu febră, stare generală de rău şi erupţie, caracterizată prin maculopapule, vezicule şi cruste în diferite stadii de evoluţie. Multe

TABELUL 108-1 CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ PENTRU INFECȚIA HSV

I. Infecții HSV cutaneomucoase

A. *Infecții la pacienții imunosupresați*

1. *Episoade acute simptomatice inițiale sau recurente:* sunt eficiente acyclovir i.v. (5 mg/kgcorp la 8 ore) sau acyclovir oral (400 mg x 4/zi), famciclovir (500 mg în două sau trei prize) sau valacyclovir (500 mg x 2/zi). Durata tratamentului poate varia între 7 și 14 zile.
2. *Supresia reactivării bolii (genitală sau oro-labială):* acyclovir i.v. (5 mg/kg în trei prize) sau valacyclovir oral (500 mg în două prize) sau acyclovir (400-800 mg de 3-5 ori pe zi) previn recurențele în timpul perioadei de 30 zile după transplant. Supresia pe termen lung este deseori folosită pentru persoanele cu imunosupresie continuă. La primitorii de transplant de măduvă hematogenă sau rinichi, valacyclovirul oral (2 g/zi) este de asemenea eficient în reducerea infecției cu CMV. Valacyclovirul oral la o doză de 4 g/zi a fost asociat cu purpura trombotică trombocitopenică după folosirea prelungită la persoanele HIV-pozitive. La persoanele infectate cu HIV, acyclovirul oral (400-800 mg în două prize), valacyclovirul (500 mg în două prize) sau famciclovirul (500 mg în două prize) sunt eficiente în reducerea reactivărilor clinice și subclinice ale HSV-1 și HSV-2.

B. *Infecții la pacienții imunocompetenți*

1. *Herpes genital*
   a. *Primele episoade:* acyclovir oral (200 mg de 5 ori pe zi sau 400 mg în trei prize), valacyclovir (1 g în două prize) sau famciclovir (250 mg în două prize) timp de 7–14 zile sunt eficiente. Acyclovirul i.v. (5 mg/kgcorp în trei prize, 5 zile) este administrat în boala severă sau în caz de complicații neurologice, cum ar fi meningita aseptică.
   b. *Herpes genital simptomatic recurent:* cura scurtă (1-3 zile) este preferată datorită costului redus și a ușurinței în administrare. Acyclovir oral (800 mg în trei prize, 2 zile), valacyclovir (500 mg în două prize, 3 zile) sau famciclovir (750 sau 1000 mg în două prize, o zi, o doză unică de 1 500 mg sau 500 mg urmată de 250 mg la 12 ore, 3 zile) scurtează efectiv durata leziunilor. Alte opțiuni includ acyclovir oral (200 mg de 5 ori pe zi), valacyclovir (500 mg în două prize) și famciclovir (125 mg în două prize, 5 zile).
   c. *Supresia herpesului genital recurent:* acyclovir oral (400-800 mg capsule în trei sau patru prize) sau valacyclovir (500 mg zilnic) sunt eficiente. Pacienții cu > 9 episoade pe an ar trebui să primească valacyclovir oral (1 g zilnic sau 500 mg în două prize) sau famciclovir (250 mg sau 500 mg în două prize).
2. *Infecții HSV oro-labiale*
   a. *Primul episod:* acyclovir oral (200 mg) este administrat de 4 sau 5 ori pe zi; poate fi folosită o suspensie orală cu acyclovir (600 mg/m^2 în patru prize). Famciclovir oral (250 mg în două prize) sau valacyclovir (1 g în două prize) au fost folosite clinic.
   b. *Episoade recurente:* dacă este administrată la debutul prodromului, o doză unică de 1 g reduce eficient durerea și grăbește vindecarea. Schemele includ famciclovir oral (o doză unică de 1 500 mg sau 750 mg în două prize, o zi) sau valacyclovir (o doză unică de 2 g sau 2 g în două prize, o zi). Autoterapia cu 6 administrări zilnice de penciclovir cremă grăbește efectiv vindecarea leziunilor HSV oro-labiale. Acyclovirul cremă grăbește, de asemenea, vindecarea.

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 108-1 CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ PENTRU INFECȚIA HSV (CONTINUARE)

I. Infecții HSV cutaneomucoase (Continuare)

c. *Supresia reactivării HSV oro-labial:* dacă este început înainte de expunere și continuat pe perioada expunerii (de obicei 5-10 zile), acyclovirul oral (400 mg în două prize) previne reactivarea infecției oro-labiale cu HSV asociată cu expunerea severă la soare.

3. *Profilaxia chirurgicală a infecției orale sau genitale HSV:* câteva proceduri chirurgicale, cum ar fi laserterapie pentru resurfacing cutanat, decompresia rădăcinii nervului trigeminal și chirurgia discurilor lombare, au fost asociate cu reactivarea HSV. Acyclovir i.v. (3-5 mg/kg în trei prize) sau acyclovir oral (800 mg în două prize), valacyclovir (500 mg în două prize) sau famciclovir (250 mg în două prize) au redus efectiv reactivarea. Terapia ar trebui inițiată cu 48 de ore înainte de chirurgie și continuată 3-7 zile.
4. *Panarițiul herpetic:* acyclovir oral (200 mg) este administrat de 5 ori pe zi, 7-10 zile (ca alternativă: 400 mg în trei prize).
5. *Rectita HSV:* acyclovir oral (400 mg de 5 ori pe zi) este folositor în scurtarea duratei infecției. La pacienții imunosupresați sau la cei cu infecție severă, acyclovir i.v. (5 mg/kg în trei prize) poate fi folositor.
6. *Infecțiile herpetice oculare:* în cheratita acută, trifluorotimidina topică, vidarabina, idoxuridina, acyclovirul, penciclovirul și interferonul au beneficiu clinic. Debridarea poate fi necesară. Steroizii topici pot înrăutăți boala.

II. Infecții SNC cu HSV

A. *Encefalita HSV:* acyclovir i.v. (10 mg/kg în trei prize; 30 mg/kgcorp pe zi) este administrat 10 zile sau până când ADN HSV nu mai este detectat în LCR.

B. *Meningita HSV aseptică:* nu există studii despre chimioterapia sistemică antivirală. Dacă se administrează tratament, ar trebui folosit acyclovir i.v. (15–30 mg/kgcorp pe zi).

C. *Radiculopatia autonomă:* nu sunt disponibile studii. Majoritatea autorităților recomandă acyclovir i.v.

III. Infecțiile neonatale HSV: este administrat acyclovir oral (60 mg/kgcorp pe zi, împărțit în 3 doze). Durata recomandată de tratament este 21 de zile. Ar trebui realizată monitorizarea pentru recurențe, iar unii specialiști recomandă supresie continuă cu acyclovir oral suspensie pentru 3-4 luni.

IV. Infecțiile HSV viscerale

A. *Esofagita HSV:* acyclovir i.v. (15 mg/kcorp pe zi). La unii pacienți cu forme ușoare de imunosupresie, este eficientă terapia orală cu valacyclovir sau famciclovir.

B. *Pneumonia HSV:* nu există studii controlate. Ar trebui luat în considerare acyclovir i.v. (15 mg/kgcorp pe zi).

V. Infecții HSV diseminate: nu există studii controlate. Ar trebui încercat acyclovir i.v. (5 mg/kgcorp în trei prize). Este nevoie de ajustarea dozelor în insuficiența renală. Nu există dovezi clare că terapia va scădea riscul de deces.

VI. Eritemul multiform asociat cu HSV: observații rare sugerează că acyclovirul oral (400 mg în două sau trei prize) sau valacyclovirul (500 mg în două prize) vor suprima eritemul multiform.

VII. Infecții cauzate de HSV rezistent la acyclovir: ar trebui administrat foscarnet i.v. (40 mg/kg la 8 ore) până când leziunile se vindecă. Durata optimă a terapiei și utilitatea continuării sale pentru suprimarea leziunilor sunt neclare. Unii pacienți pot beneficia de aplicații cutanate de trifluorotimidină sau cidofovir gel 5%.

din ele sunt mici și au o bază eritematoasă cu un diametru de 5-10 mm. Noi vezicule apar în valuri succesive, timp de 2-4 zile. Severitatea lor variază de la individ la individ, dar pacienții vârstnici prezintă de obicei forme mai grave de boală.

- La bolnavii imunocompetenți boala este benignă și durează 3-5 zile. Spre deosebire de aceștia, pacienții imunodeprimați au leziuni mai numeroase (adesea cu o bază hemoragică), care se vindecă într-un timp mai îndelungat și prezintă un risc crescut de a face complicații viscerale, care sunt fatale în 15% din cazuri.
- Perioada de incubație în varicelă este între 10 și 21 de zile, dar de obicei durează între 14 și 17 zile. Indicele de contagiozitate secundară, la membrii receptivi din cadrul aceleiași familii, este de 70-90%. Bolnavii transmit infecția cu 48 de ore înainte de apariția erupției veziculare și până în momentul când toate veziculele au format cruste.
- Virusul este foarte contagios, cu o rată de transmitere de cel puțin 90% printre persoanele susceptibile. Copiii între 5 și 9 ani sunt cei mai afectați, ei reprezentând 50% din toate cazurile; vaccinarea VZV a modificat semnificativ epidemiologia infecției și a scăzut semnificativ incidența anuală a varicelei.
- Complicațiile varicelei includ: suprainfecția bacteriană cutanată, afectarea SNC, pneumonie, miocardită și afectare hepatică.
  - Suprainfecția bacteriană a leziunilor tegumentare este produsă de obicei cu *Streptococcus pyogenes* sau *Staphylococcus aureus*.
  - Afectarea SNC, manifestată de obicei ca ataxie cerebelară acută și iritație meningeală, care apar la aproximativ 21 de zile de la debutul erupției, are o evoluție benignă. De asemenea, pot apărea meningită aseptică, encefalită, mielită transversă, sindrom Guillain-Barré sau sindrom Reye (care impune evitarea administrării aspirinei la copii). În afară de terapia de susținere, nu există terapie specifică în cazul infecției cu VZV.
  - Pneumonia variceloasă este cea mai serioasă complicație a varicelei, apărând mai frecvent la adulți (peste 20% dintre cazuri) decât la copii. De regulă, apare la 3-5 zile de la debutul bolii cu tahipnee, tuse, dispnee, febră, cianoză, durere de tip pleuritic și hemoptizie. Pe radiografie se pun în evidență infiltrate nodulare și pneumonie interstițială. Rezoluția pneumoniei este paralelă cu cea a erupției tegumentare.

Herpes zoster

Herpesul sau „zona" zoster reprezintă o consecință a reactivării virusului latent, cantonat în ganglionii rădăcinilor dorsale și se caracterizează printr-o erupție veziculară unilaterală, delimitată în cadrul unui dermatom, adesea asociată cu durere severă.

- Durerea delimitată în cadrul dermatomului precede leziunile cu 48-72 de ore, dermatoamele de la T3 la L3 fiind cel mai frecvent implicate.
- Durata totală a bolii este, în general, de 7-10 zile; totuși, vindecarea totală a tegumentului se face în 2-4 săptămâni.
- În SUA se înregistrează anual aproximativ 1,2 milioane de cazuri, incidența fiind mai mare la persoanele cu vârsta ≥ 60 de ani.
- Pacienții cu herpes zoster pot transmite infecția la indivizii seronegativi, care vor prezenta varicelă.
- Complicațiile includ: zoster oftalmic (care poate cauza orbire), sindrom Ramsay Hunt (caracterizat prin durere și vezicule la nivelul canalului auditiv extern, pierderea simțului gustativ în două treimi anterioare ale limbii și paralizie facială ipsilaterală) și nevralgie postherpetică (durere persistentă câteva luni după rezoluția manifestărilor cutanate).

- Pacienții cu sistemul imunitar compromis – în special cei cu boală Hodgkin și cu limfoame non-hodgkiniene – prezintă cel mai mare risc de herpes zoster sever și boală evolutivă. La aproximativ 40% dintre acești pacienți, se produce o diseminare cutanată și prezintă risc crescut pentru alte complicații (pneumonie, meningoencefalită, hepatită).

DIAGNOSTIC

Confirmarea cu certitudine a diagnosticului este posibilă numai prin izolarea virusului din culturi celulare, detectarea VZV prin mijloace moleculare (PCR, studierea celulelor tegumentare de la baza leziunilor prin imunofluorescență) sau serologice (seroconversie sau creșterea de patru ori sau mai mult a titrului de anticorpi în serul din convalescență, în raport cu cel din faza acută).

TRATAMENT Infecția cu virusul varicelo-zosterian

- *Varicela*: tratamentul antiviral este eficient dacă se începe administrarea lui în maximum 24 de ore de la apariția simptomelor.
  - La copiii < 12 ani, se recomandă tratamentul cu acyclovir, în doze de 20 mg/kgcorp la fiecare 6 ore.
  - La adolescenți și adulți, se recomandă acyclovir (800 mg p.o., de 5 ori/zi), vancyclovir (1 g p.o. în trei prize pe zi) sau farmaciclovir (250 mg p.o. în trei prize).
  - O igienă adecvată, îngrijirea atentă a tegumentelor și medicamente antipruriginoase sunt importante pentru ameliorarea simptomelor și prevenirea suprainfecției bacteriene a leziunilor cutanate.
- Pentru *herpes zoster*: leziunile se vindecă mai rapid cu tratament antiviral.
  - Se recomandă acyclovir (800 mg de 5 ori pe zi, timp de 7-10 zile), famciclovir (500 mg p.o. de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile) sau valacyclovir (1 g p.o. de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile).
  - Un studiu recent a arătat rezoluția de două ori mai rapidă a nevralgiei postherpetice la pacienții tratați cu famciclovir.
- *Infecția cu VZV la pacienții imunodeprimați sever*: acești pacienți ar trebui tratați cu acyclovir, cel puțin la debut (10 mg/kgcorp la 8 ore, timp de 7 zile), atât pentru varicelă, cât și pentru herpesul zoster, pentru a reduce riscul complicațiilor viscerale, dar acest tratament nu influențează vindecarea leziunilor tegumentare sau durerea.
  - Pacienții imunocompromiși cu risc scăzut, terapia orală cu valacyclovir sau famciclovir pare benefică.
  - Dacă este posibil, concomitent administrării de acyclovir trebuie redus tratamentul imunosupresiv.
- *Zona oftalmică*: se recomandă tratament antiviral, analgezice în cazul durerii severe, precum și examinarea promptă de către un oftalmolog.
- *Nevralgia postherpetică*: medicamente ca gabapentin, plasturi cu lidocaină, amitriptilina și flufenazina ameliorează durerea și pot fi administrate concomitent cu analgezicele de rutină. Prednisonul (administrat concomitent cu terapia antivirală în doză de 60 mg/zi în prima săptămână de boală, apoi se scade doza cu 50% pe săptămână în următoarele 2 săptămâni), ameliorează semnificativ calitatea vieții prin efect analgezic și reîntoarcerea la activitățile uzuale; tratamentul cu prednison este adecvat doar pentru persoanele în vârstă, relativ sănătoase, care prezintă durere moderată sau severă.

PROFILAXIE

Sunt disponibile trei metode de prevenţie a infecţiilor VZV.

- *Imunizarea activă*: pentru toţi copiii şi pentru adulţii seronegativi pentru VZV se recomandă două doze de vaccin anti-varicelă viu atenuat. Vaccinul este şi sigur, şi eficient. Indiferent de statusul imunologic, pacienţii cu vârsta peste 60 de ani trebuie să primească un vaccin cu de 18 ori conţinutul viral din vaccinul anti-varicelă; vaccinul antizosterian reduce frecvenţa zonei zoster şi severitatea nevralgiei postherpetice.
- *Imunizarea pasivă*: imunoglobulinele varicelo-zosteriene (VZIg) se pot administra la persoanele susceptibile de infecţie cu VZV în maximum 96 de ore de la o expunere semnificativă, dacă au risc mare de a dezvolta complicaţii ale varicelei (de exemplu, pacienţi imunocompromişi, gravide, prematuri, nou-născuţi ale căror mame au avut debutul varicelei în decursul a 5 zile înainte sau 48 ore după naştere).
- *Terapia antivirală*: la 7 zile după o expunerea intensă, poate fi administrată ca profilaxie persoanelor cu risc înalt, neeligibile pentru vaccin sau care sunt la peste 96 ore după contactul direct. Această abordare scade semnificativ severitatea bolii.

HERPESVIRUSURILE UMANE (HHV) TIPURILE 6, 7 ŞI 8

- HHV-6 produce exantem subitum (roseola infantum, o boală febrilă a copilului însoţită de erupţie) şi 20-30% dintre cazurile de convulsii febrile fără erupţie din copilărie.
  - În grupele de vârstă mai mari, HHV-6 a foast asociat cu sindroame mononucleozice, encefalite virale şi (la pacienţi imunocompromişi) pneumonie, hepatită cu celule gigantice şi boală diseminată.
  - Peste 80% dintre adulţi sunt seropozitivi pentru HHV-6.
- HHV-7 este dobândit frecvent în copilărie; infecţia se manifestă în mod tipic cu febră şi convulsii. Virusul este prezent în salivă.
- Infecţia cu HHV-8 la copiii sănătoşi se manifestă cu febră şi erupţie; la pacienţii imunocompromişi, infecţia primară se caracterizează prin febră, splenomegalie, pancitopenie şi sarcom Kaposi cu debut brusc.
  - HHV-8 se asociază cu sarcomul Kaposi, limfoamele cavităţilor la pacienţii cu SIDA şi boala Castleman multicentrică.
  - Spre deosebire de alte infecţii cu herpesvirusuri, infecţia cu HHV-8 este mult mai frecventă în anumite zone (de exemplu, Africa centrală şi sudică) faţă de altele (America de Nord, Asia, nordul Europei).
  - Virusul se transmite pe cale sexuală, dar şi prin salivă, organe transplantate şi injectarea i.v. de droguri.

Pentru mai multe informaţii, vezi Baden L. R., Dolin R.: Antiviral Chemotherapy, Excluding Antiretroviral Drugs, cap. 178, p. 1442; Corey L.: Herpes Simplex Virus Infections, cap. 179, p. 1453; Whitley R. J.:Varicella-Zoster Virus Infections, cap. 180, p. 1462; Hirsch M. S.: Cytomegalovirus and Human Herpesvirus Types 6, 7, and 8, cap. 182, p. 1471, în HPIM-18

CAPITOLUL 109

Infecțiile cu citomegalovirus și virusul Epstein-Barr

CITOMEGALOVIRUSUL (CMV)

Microbiologie

CMV este un membru al grupului de herpesvirusuri, conține ADN dublu spiralat și face ca celulele infectate să fie de două până la patru ori mai mari decât celulele din jur. Celulele citomegalice conțin o incluziune intranucleară, care este plasată excentric și înconjurată de un halou clar, cu aspect de „ochi de bufniță".

Epidemiologie

CMV este răspândit în toată lumea. Infecțiile perinatale și în timpul primei copilării sunt frecvente. Aproximativ 1% dintre nou-născuții din Statele Unite sunt infectați cu CMV.

- Virusul este prezent în lapte, salivă, fecale și urină.
- Transmiterea CMV necesită un contact intim repetat sau prelungit spre deosebire de contactul întâmplător. În perioada de adolescență târzie și cea de adult tânăr, CMV este adesea transmis pe cale sexuală; virusul a fost identificat în spermă și secrețiile cervicale.
- Infecția latentă cu CMV persistă probabil întreaga viață. Totuși, destul de frecvent apare sindromul de reactivare a CMV, odată cu compromiterea imunității mediate celular (de exemplu, la primitorii de transplant sau la pacienții infectați cu HIV).

Patogenie

Infecția primară cu CMV este adesea asociată cu un răspuns puternic al limfocitelor T. Caracteristica acestor infecții este apariția limfocitelor atipice în sângele periferic; aceste celule sunt în marea majoritate limfocite T activate, CD8.

- Infecția latentă apare în mai multe tipuri de celule și în diverse organe. Stimularea antigenică cronică în caz de imunosupresie (de exemplu, în cazul transplantului de organe) și anumite medicamente imunosupresive favorizează reactivarea CMV latent.
- Infecția cu CMV crește riscul de infecție cu germeni oportuniști prin determinarea hiporesponsivității limfocitelor T.

Manifestări clinice

Cea mai frecventă manifestare clinică este mononucleoza CMV la gazda normală, dar boala poate fi mult mai gravă la pacienții imunocompromiși (inclusiv nou-născuți).

Infecția congenitală cu CMV

Boala incluziunilor citomegalice se dezvoltă la aproximativ 5% dintre fetii infectați în cazul infecțiilor primare maternale în timpul sarcinii.

- Cele mai frecvente manifestări clinice sunt peteșiile, hepatosplenomegalia și icterul (60-80% dintre cazuri); microcefalia, cu sau fără calcificări cerebrale, încetinirea dezvoltării intrauterine și prematuritatea și corioretinita apar mai rar.

- Modificarea constantelor de laborator include: creșterea transaminazelor hepatice, trombocitopenie, hiperbilirubinemie conjugată, hemoliză și o creștere a nivelului proteinelor în LCR.
- Rata mortalității este de 20-30% la sugarii cu boală severă; cei care supraviețuiesc prezintă deficiențe intelectuale sau auditive în următorii ani.

Infecția perinatală cu CMV

Nou-născutul se poate infecta cu CMV la naștere, prin trecerea prin canalul pelvigenital infectat, sau prin contact postnatal cu laptele matern infectat sau cu alte secreții. Cu toate că majoritatea copiilor infectați sunt asimptomatici, poate apărea o boală similară cu infecția congenitală cu CMV, dar mai puțin gravă.

Mononucleoza CMV

Durata bolii este de 2-6 săptămâni; simptomele includ: febră înaltă, astenie marcată și stare generală alterată, mialgii, cefalee și splenomegalie; spre deosebire de mononucleoza cauzată de virusul Epstein-Barr, faringita exsudativă și limfadenopatia cervicală sunt rare.

- Modificările caracteristice ale probelor de laborator constau în: limfocitoză relativă în sângele periferic, cu peste 10% limfocite atipice; creșterea transaminazelor serice și deficiențe imunologice (de exemplu, prezența crioglobulinelor, a factorului reumatoid sau a aglutininelor la rece).
- Perioada de incubație este de 20-60 de zile.
- Cei mai mulți bolnavi se vindecă fără sechele, dar astenia postinfecție virală poate persista mai multe luni.

Infecția CMV la gazdele imunocompromise

CMV pare a fi cel mai frecvent și important agent patogen viral care determină complicații post-transplant de organe, cu o perioadă de risc maxim între 1 și 4 luni după transplant. De asemenea, un risc crescut de infecție severă cu CMV au și pacienții infectați cu HIV când numărul lor de celule T CD4+ în sângele periferic scade sub 50-100/μL.

- Infecția primară cu CMV (inclusiv reinfecția cu o tulpină nouă, de la un donator) este mult mai probabilă decât reactivarea infecției, care determină o formă severă de boală cu încărcătură virală înaltă.
  - Deși frecventă, reactivarea infecției este mai puțin semnificativă clinic decât infecția primară.
  - Organul transplantat este deosebit de vulnerabil ca țintă pentru infecția cu CMV; de exemplu, există tendința ca transplantul de plămân să fie urmat de o pneumonie CMV.
  - Riscul de boală gravă este redus de profilaxia antivirală sau de tratamentul profilactic.
- Pacientul se prezintă inițial cu febră prelungită, stare generală de rău, anorexie, astenie fizică, transpirații nocturne și artralgii sau mialgii, dar poate avea în final afectare multiorganică.
  - Tahipneea, hipoxia, tusea neproductivă semnalează implicarea respiratorie. Examenul radiologic al plămânului pune în evidență adesea infiltrate interstițiale sau reticulonodulare bilaterale.
  - Afectarea gastrointestinală a CMV include frecvent hepatita și formarea de ulcerații.
  - Encefalita CMV, în special la pacienții infectați cu HIV, se poate prezenta ca o demență progresivă sau o ventriculoencefalită, caracterizată prin disfuncții de nervi cranieni, dezorientare și letargie.
  - Retinita CMV este o cauză importantă de cecitate la bolnavii imunocompromiși, mai ales la cei cu SIDA în stadiu avansat.

Diagnostic

Diagnosticul infecţiei cu CMV necesită izolarea virusului sau detectarea antigenelor lui sau a ADN-ului din probe adecvate coroborate cu un sindrom clinic compatibil. Imunofluorescenţa pentru antigenele CMV (pp65), PCR, culturile de virus şi serologia sunt toate mijloace de detectare a CMV.

TRATAMENT **Infecţia cu citomegalovirus**

- Utilizarea la transplant, pentru primitorii seronegativi, numai a organelor provenite de la donatori seronegativi reduce riscul infecţiei primare posttransplant.
- Ganciclovirul (5 mg/kgcorp x 2/zi în zilele 14-21, urmat de 5 mg/kgcorp i.v. pe zi) sau valganciclovirul (promedicamentul biodisponibil oral pentru ganciclovir; 900 mg p.o. x 2/zi în zilele 14-21, urmat de 900 mg/kgcorp i.v. pe zi) determină o rată de răspuns de 70-90% la bolnavii infectaţi cu HIV care asociază retinită sau colită CMV.
  - În infecţiile severe, ganciclovirul este adeseori combinat cu imunoglobulina CMV.
  - Neutropenia este o reacţie adversă la tratamentul cu ganciclovir, necesitând administrarea de factori de stimulare a coloniilor.
  - Tratamentul profilactic sau supresiv poate fi eficient la primitorii de transplant de organe cu risc crescut (de exemplu, la cei seropozitivi pentru CMV înainte de transplant sau la cei la care apar culturi CMV pozitive posttransplant.
  - La pacienţii la care tratamentul se prelungeşte peste 3 luni, apare frecvent rezistenţa la ganciclovir, legată de obicei de mutaţiile în gena *UL97* a CMV.
  - Pentru retinita CMV, ganciclovirul poate fi administrat şi sub forma unui implant intraocular, care îl eliberează lent, dar boala celuilalt ochi şi cea diseminată nu sunt influenţate.
- Foscarnetul (180 mg/kgcorp divizate în 2-3 doze, timp de 2 săptămâni, urmat de 90-120 mg i.v. pe zi) inhibă ADN-polimeraza virală şi este eficient împotriva majorităţii tulpinilor de CMV rezistente la ganciclovir. Principalele efecte adverse sunt tulburările electrolitice şi disfuncţia renală.
- Cidofovirul (5 mg/kgcorp i.v. săptămânal timp de două săptămâni, urmate de un tratament de întreţinere cu 3-5 mg/kg la fiecare două săptămâni) este un analog nucleotidic activ pe CMV; poate cauza nefrotoxicitate severă prin injurie a tubilor proximali renali; totuşi, acest efect advers poate fi atenuat prin hidratare salină şi administrare de probenecid.
- Globulinele CMV imune sau hiperimune reduc riscul de infecţie CMV la primitorii de transplant renal seronegativi şi previn infecţia CMV congenitală la nou-născuţii femeilor care au suferit de infecţie primară cu CMV în timpul sarcinii.

VIRUSUL EPSTEIN-BARR (EBV)

Epidemiologie

Virusul EBV este un virus ADN din familia Herpesviridae, care infectează mai mult de 90% dintre adulţi.

- Mononucleoza infecţioasă (MI) este o boală a adultului tânăr şi este mai comună în zonele cu standarde de igienă înalte; EBV tinde să infecteze copiii cu vârste fragede în zonele lumii cu standarde scăzute de igienă.

- EBV este răspândit prin contact cu secreții orale (de exemplu, prin transfer de salivă în timpul sărutului) și este excretat în secrețiile orofaringiene de > 90% dintre persoanele seropozitive asimptomatice.

Patogenie

Virusul EBV infectează epiteliul orofaringelui și glandele salivare, precum și celulele B în criptele amigdaliene, înainte de o perioadă de viremie.

- Se produce activarea policlonală a celulelor B, iar celulele B cu memorie formează rezervorul de EBV. Celulele T reactive proliferează; până la 40% dintre celulele T CD8+ sunt direcționate împotriva antigenelor EBV în timpul infecției acute.
- Imunitatea celulară este mult mai importantă decât imunitatea umorală în controlul infecției cu EBV. Dacă imunitatea mediată de celulele T este compromisă, celulele B infectate cu EBV pot începe să prolifereze – una dintre multiplele etape ale procesului de transformare neoplazică.

Manifestări clinice

Natura bolii depinde de vârsta și statusul imunologic al pacientului; majoritatea infecțiilor cu EBV apărute la copiii mici sunt fie asimptomatice, fie se prezintă ca o faringită ușoară. La adolescenți și adulți, se prezintă ca sindrom mononucleozic, iar pacienții cu sistem imunitar compromis pot dezvolta boală limfoproliferativă.

- În MI, un prodrom cu astenie, stare de rău general și mialgie poate dura 1-2 săptămâni înainte de debutul febrei, al faringitei exsudative și al limfadenopatiei cu ganglioni sensibili, mobili, simetrici; splenomegalia este mai frecventă în timpul săptămânilor a doua și a treia.
  - Perioada de incubație a MI este în jur de 4-6 săptămâni.
  - Majoritatea pacienților tratați cu ampicilină prezintă rash care nu reprezintă o alergie adevărată la penicilină.
  - Cei mai mulți pacienți prezintă simptome timp de 2-4 luni, dar starea de rău general și dificultățile de concentrare pot persista mai multe luni. Cu toate acestea, EBV nu reprezintă o cauza a sindromului de oboseală cronică.
  - Limfocitoza apare în timpul săptămânilor 2-3 de boală cu mai mult de 10% limfocite atipice (limfocite mari care prezintă citoplasmă abundentă și vacuole); funcția hepatică alterată este frecventă
  - Complicațiile includ: afectarea sistemului nervos central (de exemplu, meningită, encefalită), anemie hemolitică autoimună Coombs pozitivă, ruptură splenică și obstrucția căilor respiratorii superioare din cauza hipertrofiei țesutului limfoid.
- Boala limfoproliferativă – infiltrația ganglionilor limfatici și a mai multor organe prin proliferarea celulelor B infectate cu EBV – a fost descrisă la pacienții cu imunitate celulară deficient (de exemplu, pacienți cu SIDA, imunodeficiență combinată severă și cei care primesc medicație imunosupresivă). Pacienții prezintă febră și limfadenopatie sau simptome GI.
- Leucoplakia păroasă orală – leziuni reliefate, neregulate, albe, la nivelul limbii, care conțin ADN EBV – este o manifestare timpurie a infecției cu HIV la adult.
- EBV este asociat cu o serie de malignități: limfom Burkitt (aproximativ 90% dintre cazurile din Africa și 15% dintre cazurile din SUA), carcinomul anaplastic nazofaringian în zonele sudice ale Chinei, boala Hodgkin (în special cu tipul cu celularitate mixtă) și limfomul SNC (în special legat de infecția cu HIV).

TABELUL 109-1 TRĂSĂTURI SEROLOGICE ALE BOLILOR ASOCIATE CU EBV

	Rezultate la testul indicat					
		Anti-VCA		Anti-EA		
Afecțiune	Heterofili	IgM	IgG	EA-D	EA-R	Anti-EBNA
Mononucleoză infecțioasă acută	+	+	++	+	−	−
Convalescență	±	−	+	−	±	+
Infecție în antecedente	−	−	+	−	−	+
Reactivare cu imunodeficiență	−	−	++	+	+	±
Limfomul Burkitt	−	−	+++	±	++	+
Carcinomul nazofaringian	−	−	+++	++	±	+

Abrevieri: EA, antigen timpuriu; EA-D, anticorpi împotriva antigenului timpuriu în modele difuze în nucleul și citoplasma celulelor infectate; EA-R, anticorpi împotriva antigenului timpuriu restricționat în citoplasmă; EBNA, antigen nuclear Epstein-Barr: VCA, antigenul capsidei virale.
Sursa: adaptat după Okano M et al: *Clin Microbiol Rev* 1:300, 1988.

Diagnostic

Testele serologice sunt cele mai importante pentru diagnosticul mononucleozei infecţioase. PCR poate fi utilă în monitorizarea nivelurilor sangvine ale ADN EBV la pacienţii cu boală limfoproliferativă.

- Anticorpii heterofili (Tabel 109-1) reprezintă baza celei mai rapide testări, care evaluează capacitatea serului de a aglutina eritrocitele de oaie, cal sau vacă după absorbţia cu rinichi de porc de Guineea.
  - Anticorpii heterofili pot persista mai mult de 1 an.
  - Testul monospot pentru anticorpii heterofili este 75% sensibil şi în jur de 90% specific în comparaţie cu serologia specifică EBV.
  - Aceşti anticorpi nu sunt de obicei detectabili la copiii cu vârsta sub 5 ani şi la vârstnici.
- Testarea anticorpilor specifici anti-EBV (Tabel 109-1) este folosită pentru pacienţii care nu prezintă anticorpi heterofili şi pentru pacienţii cu infecţii atipice. Apar anticorpi anti-antigen capsidic viral în serul a mai mult de 90% dintre pacienți, cu titruri crescute de IgM doar în primele 2-3 luni de boală.
- Anticorpii anti-EBNA sunt depistaţi la 3-6 săptămâni după debutul simptomelor şi persistă pe parcursul vieţii pacientului.

TRATAMENT **Infecția cu virusul Epstein-Barr**

- Tratamentul pentru mononucleoza infecţioasă se bazează pe măsuri de susţinere, incluzând odihnă şi analgezice.
  - Activitatea fizică excesivă în timpul primei luni trebuie evitată, pentru a reduce posibilitatea rupturii splenice. Daca se produce ruptura splenică, este necesară splenectomia.

- Terapia glucocorticoidă este indicată în unele complicații ale MI, de exemplu, pentru prevenirea obstrucției căilor respiratorii superioare sau pentru anemia hemolitică autoimună.
- Tratamentul antiviral (de exemplu, cu acyclovir) nu a avut un impact clinic semnificativ asupra MI, dar s-a dovedit eficient pentru tratamentul leucoplakiei păroase orale.

• Tratamentul sindroamelor limfoproliferative EBV post-transplant trebuie îndreptat spre reducerea imunosupresiei, deși au fost folosite și alte tratamente, dar cu eficacitate variabilă – de exemplu, cu IFN α, anticorpi împotriva CD20 (rituximab) sau injectarea de limfocite de la un donator.

Pentru mai multe informații, vezi Baden L. R., Dolin R.: Antiviral Chemotherapy, Excluding Antiretroviral drugs, cap. 178, p. 1442; Cohen J. I.: Epstein=Barr Virus Infections, Inclusing Infectious Mononucleosis, cap. 181, p. 1467; șî Hirsch M. S.: Cytomegalovirus and Human Herpes virus Types 6, 7, and 8, cap. 182, p. 1471, în HPIM-18.

CAPITOLUL 110

Gripa și alte infecții virale respiratorii

GRIPA

Microbiologie și patogenie

Virusurile gripale A, B și C sunt virusuri ARN care fac parte din familia Orthomyxoviridae care diferă prin antigenele proteice ale nucleoproteinelor (NP) și ale matricei (M). Virusurile gripale A și B sunt agenții patogeni umani majori și sunt similare din punct de vedere morfologic; infecția gripală cu virus B este mai puțin severă față de cea cauzată de virusul A, iar virusul gripal C produce o infecție subclinică.

• Virusurile gripale A sunt subtipate pe baza antigenelor hemaglutininice (H) și neuraminidazice (N) de suprafață.
  - Virusul se atașează de receptorii celulari de acid sialic via hemaglutinină. Neuraminidazele degradează receptorii și joacă un rol în eliberarea virusului din celula infectată, după ce a avut loc replicarea.
  - Anticorpii orientați împotriva antigenelor H reprezintă principalii determinanți ai imunității față de virusul gripal, în timp ce anticorpii anti-neuraminidazici limitează difuzarea virusului și contribuie la limitarea infecției.

• Gripa se transmite prin picăturile aerosolizate respiratorii de la un bolnav de gripă în fază acută și posibil prin contact direct cu un bolnav de gripă sau contact cu obiecte de folosință comună. Eliminarea virusului se oprește, de obicei, după 2-5 zile de la debutul bolii.

Epidemiologie

Epidemiile de gripă apar în fiecare an, dar extinderea și gravitatea sunt diferite. Epidemiile apar aproape exclusiv în cursul lunilor de iarnă, în zonele cu climat temperat, dar, în zona tropicală, pot apărea în orice anotimp. Epidemiile de gripă apar brusc, ating un vârf după 2-3 saptămâni, durează în general 2-3 luni și apoi dispar la fel de brusc.

- Pandemiile globale (cea mai recentă s-a produs în anul 2009, agentul etiologic fiind virusul A/H1N1) apar, prin definiție, în multiple locații, au o rată înaltă de atac (10-20% din populația generală), se extind dincolo de pattern-urile sezoniere normale și sunt cauzate în parte de tendința antigenelor H și N de a suferi periodic variații antigenice.
  - Variațiile antigenice majore (limitate la virusurile gripale de tip A) sunt numite *mutații antigenice* și se asociază cu pandemiile. Variațiile minore sunt denumite *deviații antigenice*.
  - Tulpina gripei aviare A/H5N1, detectată pentru prima oară în anul 1997, nu a determinat o pandemie, deoarece nu s-a produs transmiterea eficientă de la persoană la persoană; infecția a fost legată de contactul direct cu carnea de pui infectată.
- Genomul segmentat al virusurilor gripale A și B permite rearanjarea tulpinilor între diferite specii animale. Pandemia cu virus A/H1N1 din 2009-2010 reprezintă o rearanjare cvadruplă între virusurile gripale porcin, aviar și uman.
- Îmbolnăvirile interpandemice de gripă sunt asociate cu costuri economice care depășesc 87 de miliarde de dolari în SUA. Factorii de risc cei mai importanți pentru formele grave de gripă sunt: bolile cardiopulmonare cronice și vârsta înaintată.

Manifestări clinice

Gripa are un spectru larg de manifestări clinice, variind de la o formă ușoară asemănătoare răcelii comune până la boală gravă cu stare de prostație, cu semne și simptome respiratorii relativ reduse. Clasic, debutul este brusc, cu cefalee, febră, frisoane, mialgii și stare general de rău, asociate simptomelor respiratorii (de exemplu, tuse, dureri în gât).

- Febra scade de obicei în 2-3 zile, dar simptomele respiratorii, însoțite de jenă substernală, pot dura ≥ 7 zile. Starea de slăbiciune și oboseală postgripală poate persista chiar câteva săptămâni, în special la pacienții vârstnici.
- Complicațiile gripei (pneumonia și manifestările extrapulmonare) sunt mai frecvente la gravide, pacienți cu vârsta > 64 de ani și la cei cu boli cronice (de exemplu, boli cardiopulmonare, diabet zaharat, boli renale, hemoglobinopatii sau imunosupresie).
  - *Pneumonia*: pneumonia gripală primară este cea mai rară, dar cea mai severă complicație pneumonică, afectând mai frecvent pacienții cu stenoză mitrală și femeile gravide. Pacienții prezintă boală pulmonară progresivă și titruri înalte ale virusului în secrețiile respiratorii.
    - *Pneumonia bacteriană secundară* este cauzată de obicei de *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* sau *Haemophilus influenzae* și se caracterizează prin reapariția febrei și a simptomelor respiratorii după o perioadă de ameliorare de 2-3 zile după gripa acută.
    - Cea mai frecventă complicație pneumonică ce apare în cursul epidemiilor de gripă este pneumonia mixtă virală sau bacteriană.
  - Complicațiile extrapulmonare ale infecției gripale sunt: sindromul Reye, miozita, rabdomioliza, mioglobinuria și afecțiuni ale sistemului nervos central (de exemplu, encefalita, mielita, sindromul Guillain-Barré).

- Sindromul Reye este o complicaţie gravă care apare la copii şi care se asociază cu gripa produsă de virusul B (mai rară în infecţia cu virus A), infecţia cu virusul varicelo-zosterian şi tratamentul cu aspirină pentru o infecţie virală anterioară.

Examene de laborator

De obicei, diagnosticul de laborator se bazează pe un test rapid care detectează antigenele virale în exsudatul faringian, în celulele nazofaringiene obţinute prin lavaj sau în spută. Aceste teste sunt relativ specifice, dar cu sensibilitate variabilă.

- PCR revers-transcriptaza în mostrele respiratorii este mult mai sensibilă şi specifică pentru detectarea gripei. Se pot efectua şi culturi virale, rezultatul pozitiv obţinându-se în 48-72 de ore.
- Metodele serologice de diagnostic impun necesitatea comparării titrurilor anticorpilor serici din faza acută cu cele din faza de convalescenţă şi sunt utile doar pentru analiza retrospectivă a cazului.

TRATAMENT Gripa

- Vezi Tabelul 10-1 pentru tratamentul specific al infecţiilor gripale.
  - Agenţii antivirali au fost testaţi pe indivizi sănătoşi care prezintă gripă necomplicată, dar nu şi în tratamentul sau profilaxia complicaţiilor associate cu gripa.
  - Dacă tratamentul este început în primele 2 zile de la debutul bolii cu virus susceptibil, inhibitorii de neuraminidază (oseltamivir sau zanamivir) şi agenţii de adamantan (amantadină şi rimantadină) reduc durata semnelor şi a simptomelor cu 1-1,5 zile şi, respectiv, 50%.
  - Inhibitorii de neuraminidază cu administrare i.v. (peramivir şi zanamivir) au fost administraţi în studii clinice, dar pot fi accesaţi prin procedurile de aplicare ale FDA's Emergency Investigational New Drug (E-IND).
  - Zanamivirul poate exacerba bronhospasmul la pacienţii astmatici, în timp ce oseltamivirul a fost asociat cu greaţă şi vărsături (reacţii a căror incidenţă poate fi scăzută dacă medicamentul este administrat cu alimente) şi cu reacţii secundare neuropsihice la copii.
  - Amantadina produce efecte secundare uşoare la nivelul sistemului nervos central (de exemplu, nervozitate, anxietate, insomnie, tulburări de concentrare) la aproximativ 5-10% dintre pacienţi; rimantadina are efecte secundare mult mai rare asupra sistemului nervos central.
- În cazurile necomplicate de gripă la pacienţii cu risc scăzut de complicaţii, se foloseşte mai degrabă tratament simptomatic decât terapie antivirală.

Profilaxie

Vaccinarea antigripală anuală fie cu vaccin inactivat, fie cu vaccin viu atenuat reprezintă principala măsură de sănătate publică pentru prevenirea gripei.

- Tulpinile pentru vaccinuri sunt furnizate de virusurile gripale A şi B care au circulat în sezonul gripal precedent şi despre care se presupune că vor circula şi în sezonul următor.
  - Pentru vaccinurile inactivate, se aşteaptă o protecţie de 50-80% dacă virusul din compoziţia vaccinului şi virusurile circulante sunt strâns înrudite.

TABELUL 110-1 MEDICAMENTELE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA GRIPEI

Medicament antiviral	Grupă de vârstă (ani)		
	Copii (≤12 ani)	13-64	≥65
Oseltamivir			
Tratament, gripa A și B	Vârsta 1-12 ani, doza variază în funcție de greutate[a]	75 mg p.o. x 2/zi	75 mg p.o. x 2/zi
Profilaxie, gripa A și B	Vârsta 1-12 ani, doza variază în funcție de greutate[b]	75 mg p.o. x 2/zi	75 mg p.o. x 2/zi
Zanamivir			
Tratament, gripa A și B	Vârsta 7-12 ani, 10 mg x 2/zi, inhalare	10 mg x 2/zi, inhalare	10 mg x 2/zi, inhalare
Profilaxie, gripa A și B	Vârsta 5-12 ani, 10 mg/zi, inhalare	10 mg/zi, inhalare	10 mg/zi, inhalare
Amantadină[c]			
Tratament, gripa A	Vârsta 1-9 ani, 5 mg/kg divizat în două doze, maximum 150 mg/zi	Vârsta ≥ 10 ani, 100 mg x 2/zi p.o.	≤ 100 mg/zi
Profilaxie, gripa A	Vârsta 1-9 ani, 5 mg/kg divizat în două doze, maximum 150 mg/zi	Vârsta ≥ 10 ani, 100 mg x 2/zi p.o.	≤ 100 mg/zi
Rimantadină[c]			
Tratament, gripa A	Nu este aprobat	100 mg x 2/zi p.o.	100-200 mg/zi
Profilaxie, gripa A	Vârsta 1-9 ani, 5 mg/kgcorp divizat în două doze, maximum 150 mg/zi	Vârsta ≥ 10 ani, 100 mg x 2/zi p.o.	100-200 mg/zi

[a] < 15 kg: 30 mg x 2/zi; > 15-23 kg: 45 mg x 2/zi; > 23-40 kg: 60 mg x 2/zi; > 40 kg: 75 mg x 2/zi. Pentru sugari, vezi *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.*

[b] < 15 kg: 30 mg/zi; > 15-23 kg: 45 mg/zi; > 23-40 kg: 60 mg/zi; > 40 kg: 75 mg/zi. Pentru sugari, vezi *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.*

[c] Amantadina și rimantadina nu se recomandă în prezent (2009-2010) din cauza rezistenței răspândite a virusurilor gripale A. Utilizarea lor poate fi reevaluată dacă se restabilește susceptibilitatea virală.

- Vaccinarea antigripală este recomandată fiecărei persoane cu vârsta > 6 luni.

- Chimioprofilaxia antigripală (vezi Tabelul 110-1 pentru scheme de tratament) este rezervată doar pentru persoanele cu risc crescut de complicații care au avut un contact strâns cu un bolnav de gripă. Poate fi administrată simultan cu vaccinarea cu virus atenuat, dar nu cu virus viu.

ALTE INFECȚII VIRALE RESPIRATORII COMUNE

Infecțiile virale respiratorii acute reprezintă mai mult de jumătate dintre îmbolnăvirile acute; adulții prezintă 3-4 îmbolnăviri pe an. În general, tabloul

clinic pentru infecţiile virale este nespecific, astfel că nu permite un diagnostic etiologic şi de aceea bolile infecţioase sunt grupate în mod tipic în sindroame clinice (de exemplu, „răceala comună", faringita, traheita, pneumonia). În cadrul acestui capitol, vor fi prezentate infecţiile virale cauzate de şase grupuri importante de virusuri; vezi Tabelul 110-2 pentru o privire de ansamblu şi Cap. 64 pentru informaţii suplimentare despre infecţiile virale respiratorii.

RINOVIRUSURILE

Microbiologie

Rinovirusurile sunt virusuri neanvelopate şi cu un genom de ARN monocatenar, din familia Picornaviridae, care sunt împreună cauza majoră a „răcelii commune" (până la 50% dintre cazuri).

Epidemiologie

Răspândirea bolii se realizează prin contact direct cu secreţiile infectante, mai ales cu picăturile respiratorii.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubaţie de 1-2 zile, pacientul prezintă rinoree şi strănut, asociate cu congestie nazală şi durere de gât, care durează 4 până la 9 zile. Febra şi alte simptome sistemice sunt rare.

- Boala gravă, incluzând pneumonia fatală, este rară, dar a fost descrisă la pacienţii cu sistemul imunitar compromis, în special la primitorii unui transplant de măduvă hematogenă.

Diagnostic

De obicei, nu este necesar un diagnostic etiologic, având în vedere că boala este în general uşoară şi autolimitantă; se pot efectua PCR şi culturi tisulare.

Tratament

Tratamentul se limitează la ameliorarea simptomelor (de exemplu, antihistaminice, decongestive nazale).

CORONAVIRUSURILE

Microbiologie

Coronavirusurile sunt virusuri pleomorfe, cu ARN monocatenar.

Epidemiologie şi manifestări clinice

Coronavirusurile determină adeseori o răceală comună (fiind responsabile de 10% până la 35% dintre cazuri) cu simptome asemănătoare celor cauzate de rinovirusuri).

- În comparaţie cu rinovirusurile, perioada de incubaţie pentru coronavirusuri este uşor mai lungă (3 zile), iar durata bolii este puţin mai scurtă (6-7 zile).
- În perioada 2002-2003, a fost descris un sindrom respirator acut sever asociat coronavirusului (SARS) la > 8 000 de cazuri în 28 de ţări (90% dintre cazuri fiind înregistrate în China şi Hong Kong), cu o rată a deceselor de aproximativ 9,5%; în perioada 2005-2009, nu au fost raportate cazuri.
  - SARS are o perioadă de incubaţie de 2-7 zile, după care pacientul prezintă febră, stare de rău, cefalee, mialgii şi apoi, în 1-2 zile, tuse neproductivă şi dispnee.

TABELUL 110-2 AFECȚIUNI ASOCIATE CU VIRUSURILE RESPIRATORII

Virus	Frecvența sindroamelor respiratorii		
	Cel mai frecvent	Ocazional	Rar
Rinovirusurile	Răceală comună	Exacerbări ale bronșitei cronice și ale astmului bronșic	Pneumonie la copii
Coronavirusurile[a]	Răceală comună	Exacerbări ale bronșitei cronice și ale astmului bronșic	Pneumonie și bronșiolită
Virusul sincițial respirator uman	Pneumonie și bronșiolită la copiii mici	Răceală comună la adulți	Pneumonie la vârstnici și la pacienții imunosupresați
Virusurile paragripale	Laringită și afectare a tractului respirator inferior la copiii mici	Răceală comună și faringită	Traheobronșită la adulți, afectare a tractului respirator inferior la pacienții imunosupresați
Adenovirusurile	Răceală comună și faringită la copii	Epidemii de boală respiratorie acută la recruții militari[b]	Pneumonie la copii, afectare a tractului respirator inferior și boală diseminată la pacienții imunosupresați
Virusurile gripale A	Gripă[c]	Pneumonie și mortalitate ridicată la pacienții cu risc crescut	Pneumonie la persoanele sănătoase
Virusurile gripale B	Gripă[c]	Rinită sau doar faringită	Pneumonie
Enterovirusurile	Boală febrilă acută nediferențiată[d]	Rinită sau doar faringită	Pneumonie
Virusurile herpes simplex	Gingivostomatită la copii, faringo-amigdalită la adulți	Traheită și pneumonie la pacienții imunocompromiși	Infecție diseminată la pacienții imunosupresați
Metapneumovirusurile umane	Afectare a tractului respirator superior și inferior la copii	Afectare a tractului respirator superior la adulți	Pneumonie la vârstnici și pacienții imunosupresați

[a] Coronavirusul asociat cu SARS (SARS-CoV) a produs epidemii de pneumonie din noiembrie 2002 în iulie 2003 (vezi textul).

[b] Serotipurile 4 și 7.

[c] Febră, tuse, mialgie, stare generală de rău.

[d] Poate avea sau nu o componentă respiratorie.

- În cazuri severe, funcţia pulmonară se poate înrăutăţi în timpul celei de-a doua săptămâni de boală şi progresează către sindrom de detresă respiratorie (ARDS), acompaniat de disfuncţie multiorganică.

Diagnostic

Diagnosticul de laborator al răcelilor induse de coronavirusuri este rareori necesar, dar virusul poate fi detectat în specimene clinice prin ELISA, imunofluorescenţă sau RT-PCR pentru ARN-ul viral.

- Coronavirusul asociat cu SARS (SARS-CoV) poate fi detectat prin reacţia de polimerizare în lanţ a revers-transcriptazei (RT-PCR) sau culturi din mostre obţinute din tractul respirator şi ser, la debutul bolii, şi din urină şi scaun mai târziu.
- Anomaliile de laborator din SARS includ limfopenie, la aproximativ 50% dintre cazuri, care afectează în principat celulele CD4+.

TRATAMENT **Infecţiile cu coronavirusuri**

- Pentru răceala comună, nu este necesară altă terapie decât cea pentru ameliorarea simptomelor.
- Pentru SARS, tratamentul de susţinere agresiv este cel mai important. Nu există o terapie specifică eficientă pentru SARS (de exemplu, ribavirină, glucocorticoizi).

VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR UMAN

Microbiologie

Virusul sinciţial respirator uman (HSRV) este un virus cu anvelopă, cu ARN monocatenar, membru al familiei Paramixoviridae.

Epidemiologie

Cu o rată de atac de aproximativ 100% printre indivizii susceptibili, HRSV este principalul agent patogen al căilor respiratorii la copiii mici (în special la cei cu vârsta între 2 şi 3 luni) şi reprezintă cauza majoră a afecţiunilor căilor respiratorii inferioare la sugari.

- Infecţia cu HRSV este cauza a 20-25% dintre cazurile internate de pneumonie la copiii mici şi a 75% dintre cazurile de bronşiolită la aceste grupe de vârstă.
- HRSV se transmite prin contact direct cu mâna sau cu obiectele unei persoane contaminate. Răspândirea virusului se face şi pe cale aeriană, prin particule aeriene mai mari. Perioada de incubaţie a bolii este de aproximativ 4-6 zile.

Manifestări clinice

La sugari, în 20% până la 40% dintre cazuri, există o afectare a căilor respiratorii inferioare, incluzând pneumonia, bronşiolita şi traheobronşita. La acest grup de vârstă, boala debutează frecvent cu rinoree, febră cu grad scăzut de tuse şi wheezing.

- La adulţi, simptomele frecvente ale infecţiei cu HRSV sunt acelea ale unei răceli banale, dar HRSV poate determina afecţiuni febrile ale căilor respiratorii inferioare, inclusiv pneumonii severe la vârstnici sau la pacienţii cu imunosupresie. Rata deceselor în cazurile de pneumonie cu HRSV este 20-80% la pacienţii care au suportat un transplant.

Diagnostic

Diagnosticul viral rapid este disponibil prin tehnici de imunofluorescență, ELISA sau RT-PCR din lavajele nazofaringiene, aspirate și, mai puțin satisfăcător, din exsudatele nazofaringiene.

TRATAMENT **Infecțiile cu virusul sincițial respirator uman**

- Tratamentul infecțiilor de tract respirator superior și mijlociu cu HRSV este îndreptat în principal către ameliorarea simptomelor.
- În cazul infecțiilor căilor respiratorii inferioare, intubația și ventilația asistată devin necesare.
  - Aerosolii de ribavirină au demonstrat un efect modest la sugarii cu pneumonie cu HRSV gravă, dar eficacitatea ribavirinei în penumonia HRSV la copiii mai mari și adulți, inclusiv la cei cu imunosupresie, nu a fost stabilită.
  - Administrarea imunoglobulinelor i.v. standard (IVIg), a imunoglobulinelor cu un titru înalt de anticorpi împotriva HRSV(RSVIg) sau anticorpi monoclonali IgG împotriva HRSV (RSVIg) sau a anticorpilor IgG monoclonali anti-HRSV (palivizumab) nu a avut beneficiu în tratarea pneumoniei HRSV.

Profilaxie

Administrarea lunară de palivizumab a fost aprobată ca profilaxie împotriva HRSV la copiii cu vârsta sub doi ani cu displazie bronhopulmonară, boală de cord cianogenă sau la prematuri. În amplasamentele în care există o rată crescută a infecțiilor, cum ar fi saloanele de pediatrie, utilizarea unor metode de protejare a contactului direct între persoane poate fi de folos în limitarea răspândirii virusului.

METAPNEUMOVIRUSUL UMAN

Microbiologie

Metapneumovirusul uman (HMPV) este un virus pleiomorf, cu ARN monocatenar atribuit familiei Paramixoviridae.

Epidemiologie

Infecțiile cu HMPV reprezintă 1-5% dintre infecțiile de tract respirator superior și 2-4% dintre bolile respiratorii acute la adulți în ambulator.

Manifestări clinice

Manifestările clinice asociate cu HMPV sunt similare celor din infecția cu HRSV.

Diagnostic

HMPV poate fi detectat în aspiratele nazale și secrețiile respiratorii prin imunofluorescență, PCR sau prin creștere pe țesuturi de cultură V.

Tratament

Tratamentul pentru infecțiile cu HMPV este în principal suportiv și simptomatic.

VIRUSUL PARAGRIPAL

Microbiologie și epidemiologie

Virusurile paragripale prezintă anvelopă, conțin un genom de ARN monocatenar, aparțin familiei Paramixoridae și sunt pe locul doi, după HRSV, în

ierarhia agenţilor cauzali ai afecţiunilor căilor respiratorii inferioare la copiii mici; de asemenea, sunt cea mai frecventă cauză de crup (laringotraheobronşită).

Manifestări clinice

La copiii mai mari şi la adulţi, infecţiile cu virus paragripal sunt mai uşoare, dar o formă mai severă, mai prelungită şi chiar fatală de infecţie cu virus paragripal a fost semnalată la copiii cu imunosupresie severă, inclusiv la primitorii de transplante.

Diagnostic

Culturile de ţesuturi, testarea rapidă prin teste de imunofluorescenţă sau ELISA (aceste două teste par să fie mai puţin sensibile) sau PCR în secreţiile tractului respirator, exsudat faringian sau celule nazofaringiene obţinute prin lavaj pot detecta virusul.

Tratament

Tratamentul pentru afecţiunile tractului respirator superior este simptomatic. Cazurile uşoare de crup se tratează prin inhalaţii cu aer umed.

- În cazul crupului cu instalarea detresei respiratorii acute, se administrează intermitent epinefrină racemică şi glucocorticoizi.
- Unele studii susţin utilizarea ribavirinei, în special la pacienţii cu imunosupresie, dar utilitatea ei clinică este încă neclară.

ADENOVIRUSURILE

Microbiologie şi epidemiologie

Adenovirusurile sunt virusuri cu ADN dublu-catenar, răspunzătoare de aproximativ 10% dintre infecţiile respiratorii acute la copii, reprezentând mai puţin de 2% dintre afecţiunile respiratorii la adulţii civili. Anumite serotipuri de adenovirus sunt prezente în epidemii de afecţiuni respiratorii acute la militarii în termen. Transmiterea infecţiei cu adenovirus are loc în special primăvara prin inhalarea aerosolilor conţinând virusul, prin inocularea conjunctivală a virusului şi, probabil, pe cale fecal-orală.

Manifestări clinice

La copii, adenovirusurile determină o infecţie acută a căilor respiratorii superioare şi inferioare, ca şi febra faringoconjunctivală (un sindrom febril caracterizat prin conjunctivită bilaterală, durere faringiană şi adenopatie cervicală, în mod tipic produs de serotipurile 3 şi 7).

- La adulţi, adenovirusurile tipurile 4 şi 7 determină o boală respiratorie acută caracterizată de o puternică durere faringiană, febră în cea de-a doua sau a treia zi de boală, tuse, catar respirator şi limfadenopatie regională. Examenul fizic evidenţiază edem faringian şi creşterea în volum a amigdalelor, cu puţin sau fără exsudat.
- Adenovirusurile sunt răspunzătoare şi de apariţia unor boli în afara tractului respirator, cum sunt boala diareică, cistita hemoragică şi keratoconjunctivita. La primitorii de organe solide, infecţia cu adenovirus poate implica organul transplantat, dar poate disemina şi la alte organe.

Diagnostic

Diagnosticul de certitudine în infecţia cu adenovirus se pune pe baza culturilor de laborator sau prin identificarea rapidă a virusului (prin imunofluorescenţă sau ELISA) în aspiratul nazofaringian, secreţiile conjunctivale sau respiratorii, urină şi fecale. Sunt, de asemenea, disponibile teste PCR.

Tratament

În infecțiile cu adenovirusuri, singurul tratament existent este cel simptomatic. Ribavirina și cidofovirul au activitate *in vitro* împotriva unor adenovirusuri și de aceea sunt folosite ocazional în infecția diseminată cu adenovirus, dar nu sunt disponibile date ale eficienței care să provină din studii controlate.

Pentru mai multe informații, vezi Baden L. R., Dolin R.: Antiviral Chemotherapy, Excluding Antiretroviral Drugs, cap. 178, p. 1442; Dolin R.: Common Viral Respiratory Infections, cap. 186, p. 1485; și Dolin R.: Influenza, cap. 187, p. 1493, în HPIM-18.

CAPITOLUL 111

Rujeola, rubeola, parotidita epidemică și infecțiile cu parvovirusuri

RUJEOLA (POJARUL)

Definiție și microbiologie

Pojarul (rujeola) este o boală cu grad ridicat de contagiozitate, care debutează cu un prodrom cu febră, tuse, coriză și conjunctivită, urmat de o erupție maculopapulară generalizată. Este cauzată de un virus ARN monocatenar, cu polaritate negativă, nesegmentat, care face parte din genul *Morbillivirus*, familia Paramyxoviridae.

Epidemiologie

Omul este singura gazdă naturală pentru virusul rujeolic; sugarii nevaccinați care și-au pierdut anticorpii materni reprezintă cea mai mare parte a persoanelor susceptibile. Totuși, datorită creșterii ariei de acoperire vaccinală, distribuția pe vârste a bolii se deplasează în sus: în SUA, adolescenții și adulții sunt grupele de vârstă care se pot îmbolnăvi cel mai probabil de rujeolă.

- Administrarea de rutină a vaccinului antirujeolic a redus mult mortalitatea generală cauzată de rujeolă; în anul 2008, au fost înregistrate aproximativ 164 000 de decese.
- Pacienții sunt contagioși începând cu una sau două zile înaintea apariției simptomelor și câteva zile după apariția erupției. Virusul rujeolic este transmis prin picături respiratorii, la distanță scurtă. Rata atacurilor secundare la contacții susceptibili este > 90%.

Manifestări clinice

La aproximativ 10 zile de la infectarea cu virusul rujeolic, pacientul prezintă febră și stare generală alterată, urmate de tuse, coriză și conjunctivită; erupția caracteristică apare după 14 zile de la infectare.

- Erupția caracteristică eritematoasă nepruriginoasă, maculo-papulară a rujeolei începe pe linia de inserție a părului și în spatele urechilor, se extinde în jos către trunchi și membre, tinzând să includă palmele și tălpile, iar adesea, devine confluentă. Cam în a patra zi, erupția începe să dispară, în ordinea în care a apărut.

- Petele Koplik sunt patognomonice pentru rujeolă şi apar ca nişte pete alb-albăstrui cu diametrul de aproximativ un milimetru, pe un fond eritematos. Sunt localizate în mod specific pe mucoasa bucală, cu aproximativ două zile înainte de apariţia erupţiei şi descresc după instalarea acesteia.
- La pacienţii cu imunitate celulară alterată, erupţia poate lipsi, aceştia având o rată fatalitate-caz mai înaltă decât cei cu imunitate intactă.
- Complicaţiile rujeolei includ: pneumonia cu celule gigantice, infecţia bacteriană secundară a tractului respirator (de exemplu, otita medie, bronhopneumonia) şi afecţiuni SNC.
  - Encefalita postrujeolică apare în două săptămâni după instalarea erupţiei la un caz din 1 000 şi se caracterizează prin febră, convulsii şi o varietate de modificări neurologice.
  - Encefalita rujeolică cu incluziuni (MIBE) şi panencefalita subacută sclerozantă (SSPE) urmează rujeolei la interval de câteva luni sau câţiva ani şi sunt cauzate de infecţia cu virus rujeolic persistent.
    - MIBE este o complicaţie fatală care afectează în primul rând pacienţii cu imunitate celulară afectată.
    - SSPE este o afecţiune progresivă caracterizată prin convulsii şi deteriorarea funcţiei cognitive şi a celei motorii, decesul apărând la 5-15 ani după infecţia acută cu virusul rujeolic.

Diagnostic

Erupţia caracteristică şi petele Koplik patognomonice permit diagnosticul clinic.

- Testele serologice se folosesc cel mai frecvent în diagnosticul de laborator al rujeolei. Anticorpii IgM specifici sunt detectabili 1-3 zile după apariţia erupţiei.
- Pentru detectarea rujeolei, se folosesc ocazional culturile virale şi analiza PCR-RT (*revers-transcription*) a specimenelor clinice.

TRATAMENT **Rujeola**

- Tratamentul este în principal de susţinere, deoarece nu există terapie antivirală specifică pentru rujeolă. Tratamentul antibiotic prompt pentru pacienţii cu infecţii bacteriene secundare ajută la reducerea riscului morbidităţii şi al mortalităţii.
- Vitamina A (copii cu vârsta ≥ 12 luni, o doză de 200 000 U.I., 2 zile) este recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) pentru toţi copiii cu rujeolă.

Profilaxie

Copiii sunt vaccinaţi de rutină cu două doze de vaccin viu atenuat care conţine rujeolă-oreion-rubeolă (MMR).

- Imunitatea indusă de vaccin durează cel puţin câţiva zeci de ani; rata de eşec a vaccinării secundare la 10-15 ani după imunizare este de aproximativ 5%. În schimb, infecţia naturală conferă imunitate pe viaţă.
- Administrarea, într-un interval de 6 zile de la expunere, de imunoglobuline care pot preveni sau modifica evoluţia bolii la persoanele imunocompetente, se recomandă pentru copiii cu vârsta < 12 luni, pacienţii cu sistem imunitar

afectat și gravide. Doza este de 0,25 mL/kgcorp pentru persoanele sănătoase și 0,5 mL/kgcorp pentru cei imunocompromiși, cu o doză maximă de 15 mL.

RUBEOLA (POJARUL GERMAN)

Microbiologie și epidemiologie

Rubeola este o boală infecțioasă contagioasă cauzată de un virus ARN anvelopat, monocatenar, membru al genului *Rubivirus*, familia Togaviridae.

- În anul 2007, au fost identificate aproximativ 165 000 de cazuri de rubeolă în lume, deși numărul este probabil subestimat din cauza raportării deficitare. În SUA, începând cu anul 2004, rubeola nu mai este o boală endemică.
- Virusul este transmis prin picături din secrețiile respiratorii, localizarea primară fiind în nazofaringe. Infecția placentară poate determina infectarea cronică a organelor fătului, uneori persistând până la un an de la naștere.

Manifestări clinice

În timp ce infecția dobândită după naștere are ca rezultat o boală extrem de ușoară, rubeola congenitală poate fi mult mai gravă.

- *Infecția dobândită*: cu o perioadă de incubație de 14 zile, rubeola dobândită se caracterizează printr-o erupție macropapulară generalizată care durează ≤ 3 zile; aproximativ 50% dintre infecții sunt subclinice.
  - În a doua săptămână după expunere, poate apărea limfadenopatia occipitală și/sau auriculară posterioară.
  - La copiii mai mari și la adulți, erupția poate fi precedată de o fază prodromală, care durează 1-5 zile și care constă în stare de rău general, febră scăzută și simptome de tract respirator superior.
  - Artralgiile și artrita sunt frecvente la adulți, în special la femei.
- *Rubeola congenitală*: poate duce la o serie de malformații congenitale, implicând mai ales ochii (de exemplu, cataractă), auzul (de exemplu, surditate) și aparatul cardiovascular (de exemplu, stenoza de arteră pulmonară).
  - Aproximativ 90% dintre femeile infectate cu virusul rubeolic în primele 11 săptămâni de sarcină vor naște un copil cu rubeolă congenitală.
  - Rata rubeolei congenitale este de 20% pentru infecțiile materne dobândite în primele 20 de săptămâni de sarcină.

Diagnostic

Având în vedere dificultatea punerii diagnosticului de rubeolă pe baze clinice, pentru aceasta se folosește testarea serologică (pentru prezența IgM sau creșterea de 4 ori față de normal a titrului IgG).

- Dacă specimenul de ser pentru IgM recoltat în primele 4 zile de la apariția erupției este negativ, dar suspiciunea clinică rămâne, trebuie repetată testarea; titrurile de anticorpi IgM sunt pozitive până la 6 săptămâni.
- Rubeola congenitală poate fi diagnosticată prin detectarea anticorpilor IgM specifici, deși titrurile pot fi negative în prima lună, prin izolarea virusului din exsudatul faringian, urină sau LCR și/sau titrul IgG care nu trebuie să scadă la rata așteptată la două diluții pe lună.
- În SUA, screeningul gravidelor pentru anticorpi IgG specifici rubeolei face parte din îngrijirea prenatală de rutină; femeile seronegative trebuie vaccinate post-partum.

Tratament

Se administrează tratament pentru simptome variate, ca febră și artralgii. Nu există un tratament specific pentru rubeolă.

Profilaxie

Începând cu anul 2008, 66% dintre țările membre ale OMS au recomandat introducerea vaccinului antirubeolic în schema vaccinării de rutină în copilărie. O doză de vaccin induce seroconversie la mai mult de 95% dintre persoanele cu vârsta > 12 luni și asigură inducerea imunității pe termen lung (teoretic, toată viața).

- Vaccinul antirubeolic nu se administrează la gravide și sarcina trebuie evitată pentru cel puțin 28 de zile după vaccinare.
- Imunoglobulinele nu previn infecția cu virus rubeolic după expunere și de aceea nu se recomandă ca profilaxie de rutină postexpunere.

PAROTIDITA EPIDEMICĂ (OREIONUL)

Definiție și microbiologie

Oreionul este o infecție virală sistemică acută, transmisibilă, a cărei trăsătură distinctivă este inflamarea uneia sau a ambelor glande parotide. Este cauzată de virusul urlian, un paramixovirus ARN nesegmentat, cu polaritate negativă.

Epidemiologie

Incidența globală anuală estimată este de 100-1 000 de cazuri la 100 000 de persoane în țările în care nu există programe naționale de vaccinare antiparotidită epidemică. În SUA, în anul 2001 au fost diagnosticate < 300 de cazuri datorită nivelului înalt de vaccinare în copilărie.

- Perioada de incubație a oreionului este de aproximativ 19 zile, omul fiind singura gazdă naturală.
- Virusul oreionului este transmis prin picături aeriane și obiecte de uz casnic. Pacienții sunt contagioși cu o săptămână înainte și o săptămână după debutul simptomelor; perioada cu cea mai înaltă contagiozitate este cu 1-2 zile înainte de debutul simptomelor.

Manifestări clinice

Până la 50% dintre infecții sunt asimptomatice sau apar doar simptome respiratorii nespecifice. Parotidita uni- sau bilaterală care durează > 2 zile este prezentă în 70-90% dintre infecțiile simptomatice.

- Prodromul oreionului, constând în febră, stare de rău general, mialgii, cefalee și anorexie, poate precede dezvoltarea parotiditei și durează 1-7 zile.
  - Pacientul cu parotidită acuză frecvent otalgie și are dificultăți în a mânca, a înghiți și/sau a vorbi.
  - Inflamația glandulară dispare într-o săptămână.
- Epididimo-orhita este a doua cea mai obișnuită manifestare a oreionului în rândul bărbaților trecuți de pubertate, apărând în aproape 15-30% dintre cazuri.
  - Orhita, caracterizată prin testicule dureroase, sensibile și mărite volum, este bilaterală în 10-30% dintre cazuri și se rezolvă în circa 7 zile.
  - Ooforita la femei (manifestată prin dureri în abdomenul inferior și vărsături) apare la aproximativ 5% dintre femeile cu parotidită epidemică.
  - Sterilitatea postparotidită epidemică este rară.
- Afectarea simptomatică a SNC (de exemplu, meningita aseptică) apare la < 10% dintre pacienți și de obicei este autolimitantă.
  - Pleiocitoza lichidului cefalorahidian în primele 24 de ore se caracterizează prin predominanța neutrofilelor, dar, din a doua zi, aproape toate celulele sunt limfocite.

- Paralizia nervilor cranieni poate conduce uneori la sechele permanente, în special la surditate.

- Alte complicații, mai puțin frecvente, ale parotiditei epidemice sunt: pancreatita, miocardita, tiroidita, nefrita și artrita. Un număr excesiv de avorturi spontane este asociat oreionului gestațional, când boala apare în primul trimestru de sarcină. Oreionul în sarcină nu determină naștere prematură, greutate scăzută la naștere sau malformații fetale.

Diagnostic

Diagnosticul de laborator se bazează pe detectarea antigenelor virale sau a ARN-ului în specimenele clinice (de exemplu, exsudat faringian, LCR, urină, lichid seminal) prin imunofluorescență sau PCR-RT (*revers transcription*). Evaluările serologice au valoare limitată deoarece IgM este detectată în < 20% dintre cazuri la pacienții imunizați, iar titrurile IgG suferă adeseori fluctuații mici între probele recoltate în faza acută și în convalescență.

Tratament

Parotidita epidemică este în general o afecțiune benignă, autolimitantă, tratamentul simptomatic și cel suportiv fiind cele mai eficiente.

Profilaxie

Recomandările curente în SUA sunt pentru schema cu două doze de vaccin: prima doză la vârsta ≥ 12 luni și a doua doză la cel puțin o lună după prima. Epidemiile de oreion, ca cea din anul 2006 din SUA, Marea Britanie și Canada, demonstrează că imunitatea indusă de vaccinuri nu este pe toată durata vieții.

INFECȚIILE CU PARVOVIRUSURI

Microbiologie

Parvovirusul B19 (B19V), un virus ADN monocatenar, neanvelopat, din familia Parvoviridae, este singurul membru al acestei familii considerat definitiv un virus patogen uman.

Epidemiologie

B19V infectează exclusiv oamenii, iar infecția este endemică în toată lumea. Transmiterea se face predominant pe cale respiratorie. Până la vârsta de 15 ani, ≥ 50% dintre copii sunt seropozitivi. Dintre persoanele în vârstă, > 90% au anticorpi detectabili.

Patogenie

B19V se multiplică în principal în progenitorii eritroizi, care sunt printre puținele tipuri de celule ce exprimă receptorul B19V, antigenul de grup sangvin P (globozid). Infecția duce la titruri înalte ale viremiei și stopează eritropoieza. Când apare răspunsul în anticorpi IgM și IgG, eritropoieza se reia.

Manifestări clinice

Majoritatea infecțiilor B19V sunt asimptomatice sau se asociază doar cu simptome ușoare, nespecifice.

- *Eritemul infecțios (boala a cincea)*: manifestare principală a infecției simptomatice cu B19V, eritemul infecțios începe cu un prodrom febril minor, de aproximativ 7-10 zile după expunere, și o erupție facială cu aspect de *„obraji pălmuiți“* (mai frecventă la copii), care se dezvoltă câteva zile mai târziu. La două sau trei zile după apariția erupției faciale, se poate dezvolta un rash reticulo-macular care se extinde la extremități.

- *Sindromul poliartropatic*: artralgiile, tipic simetrice și afectând articulațiile mici ale mâinilor și ocazional gleznele, genunchii și articulațiile pumnilor, apar la aproximativ 50% dintre adulți (mai frecvent la femei). Rezoluția apare de obicei în câteva săptămâni, dar simptomele recurente pot continua mai multe luni.
- *Criza de anemie aplastică tranzitorie (TAC)*: la pacienții cu afecțiuni hemolitice (de exemplu, hemoglobinopatii, anemii hemolitice autoimmune) și infecție cu B19V, poate apărea o criză aplastică tranzitorie extrem de gravă. Pacienții prezintă semne de anemie severă.
- *Aplazia pură a hematiilor/anemia cronică*: pacienții imunosupresați pot dezvolta o anemie persistentă cu reticulopenie, niveluri de IgG B19 scăzute sau absente, titruri mari de ADN B19V în ser. B19V cauzează ocazional un sindrom hemofagocitic.
- *Hidrops fetal*: infecția cu B19V în timpul sarcinii poate duce la hidrops fetal și/sau avort. Riscul infecției transplacentare fetale este de aproximativ 30%, iar riscul pierderii fătului (predominant timpuriu, în al doilea trimestru) este de aproximativ 9%. Riscul infecției congenitale este sub 1%. Deși B19V nu pare a fi teratogen, au fost raportate cazuri sporadice de afectare oculară și anomalii SNC. Au fost descrise și cazuri de anemie congenitală. B19V cauzează probabil 10-20% din toate cazurile de hidrops nonimun.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul infecției B19V la persoanele imunocompetente este în general bazat pe detectarea anticorpilor IgM specifici B19V, care pot fi detectați în același moment cu erupția în eritemul infecțios și cam în a treia zi la pacienții cu TAC.

- IgG specific B19V sunt detectabili prin a șaptea zi de boală și persistă toată viața.
- Detectarea ADN B19V prin PCR cantitativă ar trebui folosită pentru diagnosticul TAC timpuriu sau al anemiei cronice. În infecția acută, încărcătura viremică de vârf poate fi $>10^{12}$ B19V ADN UI/mL de ser; în general, pacienții cu TAC sau anemie cronică au $> 10^5$ B19V UI/mL.

TRATAMENT — Infecția cu parvovirus

- Tratamentul infecției cu B19V este în general suportiv, deoarece nu este disponibil un medicament antiviral eficient împotriva B19V. TAC necesită deseori transfuzii sangvine.
- La pacienții care primesc chimioterapie, tratamentul ar trebui să fie redus pe cât posibil, pentru a permite un răspuns. Imunoglobulinele i.v. (400 mg/kg pe zi, 5-10 zile) pot vindeca sau ameliora infecția B19V la pacienții imunosupresați.

Pentru mai multe informații, vezi Brown K. E.: Parvovirus Infections, cap. 184, p. 1478; Moss W. J.: Measles (Rubeola), cap. 192, p. 1600; Zimmerman L. A., Reef S. E.: Rubella (German Measles), cap. 193, p. 1605; și Rubin S., Carbone K. M.: Mumps, cap. 194, p. 1608, în HPIM-18.

CAPITOLUL 112

Infecțiile cu enterovirusuri

MICROBIOLOGIE

- Enteroruvisurile sunt numite astfel datorită capacității lor de a se înmulți în tractul gastrointestinal, dar aceste virusuri nu sunt cauza principală a gastroenteritelor.
- Enterovirusurile cuprind 96 de serotipuri umane: 3 serotipuri de virus poliomielitic, 21 de serotipuri de virus coxsackie tip A, 6 serotipuri de virus coxsackie tip B, 28 de serotipuri de echovirusuri, enterovirusuri de la 68 la 71 și 34 de noi enterovirusuri (începând cu enterovirusul 73) care au fost recent identificate la oameni prin tehnici moleculare. În Statele Unite, virusul coxsackie B1 și echovirusurile 18, 9 și 6 au fost responsabile de aproximativ 50% dintre toate infecțiile enterovirale.

PATOGENEZĂ

- Mare parte din ce este cunoscut despre patogenia enterovirusurilor derivă din studii asupra infecțiilor cu virusul poliomielitic.
- După ingerare, virusul poliomielitic infectează celulele epiteliale din mucoasa tractului gastrointestinal, iar apoi se extinde spre ganglionii limfatici regionali, determină viremie și se replică în sistemul reticuloendotelial; în unele cazuri, se produce a doua rundă de viremie.
- Virusul poliomielitic ajunge în SNC fie pe cale sangvină, fie se extinde direct prin nervii periferici.
- Virusul poliomielitic este prezent în sânge 3 până la 5 zile după infectare. Este răspândit din orofaringe timp de mai mult de 3 săptămâni după infectare, iar din tractul gastrointestinal, pentru o perioadă de 12 săptămâni; pacienții imunodeficienți pot răspândi virusul poliomielitic pe perioade foarte lungi, de până la 20 de ani.
- Imunitatea secretorie și umorală de la nivelul tractului gastrointestinal este importantă pentru controlarea infecțiilor cu enterovirusuri.

EPIDEMIOLOGIE

- Enterovirusurile au o răspândire mondială, în special în aglomerațiile urbane și în zonele unde igiena este precară.
- Infecția este mai obișnuită în rândul sugarilor și al copiilor mici.
- Cele mai multe enterovirusuri se transmit primar pe cale fecal-orală, dar au fost descrise și transmiterea aeriană și prin placentă de la mamă la făt.
- Perioada de incubație variază de la 2 la 14 zile, dar de obicei este mai mică de 7 zile. Pacienții pot transmite boala cu puțin timp înainte și după debutul simptomelor.

MANIFESTĂRI CLINICE

Virusul poliomielitic

După o perioadă de incubație de 3 până la 6 zile, aproape 5% dintre pacienți fac o boală minoră (poliomielita abortivă) manifestată prin febră, stare de rău general, disfagie, mialgii și cefalee. Aceste simptome se remit de obicei în 3 zile.

- *Infecții asimptomatice*: > 90% dintre toate infecțiile.
- *Meningita aseptică (poliomielita neparalitică)*: apare la aproximativ 1% dintre pacienți. Examinarea LCR pune în evidență o pleiocitoză limfocitară (cu polimorfonucleare uneori în stadiul incipient), un nivel normal al glucozei și al proteinelor.

- *Poliomielita paralitică:* este cea mai puţin obişnuită formă de prezentare; după una sau mai multe zile, semnele meningitei aseptice sunt urmate de dureri severe cervico-dorso-lombare şi musculare, şi de instalarea gradată a unei slăbiciuni motorii.
  - Scăderea forţei musculare este în general asimetrică, localizată mai mult proximal decât distal şi poate implica membrele inferioare (cel mai adesea), braţele sau muşchii abdominali, toracici sau bulbari.
  - În general, paralizia se dezvoltă în timpul fazei febrile a bolii.
  - Examinarea fizică pune în evidenţă scăderea forţei musculare, fasciculaţii, scăderea tonusului muscular şi reflexe reduse sau absente în zonele afectate. Hiperreflexia tranzitorie precede uneori pierderea reflexelor. Paralizia bulbară conduce la disfagie, dificultăţi în eliminarea secreţiilor sau disfonie.
  - Poate apărea insuficienţă respiratorie din cauza aspiraţiei sau implicării neurologice, iar implicarea severă a bulbului poate conduce la colaps circulator.
  - Cei mai mulţi dintre pacienţii cu paralizie îşi recuperează unele funcţii, dar aproape două treimi dintre pacienţi au sechele neurologice reziduale.
- *Poliomielita asociată vaccinurilor*: riscul apariţiei poliomielitei după vaccinul viu oral este estimat la 1 caz/2,5 milioane de doze administrate şi este de aproape 2 000 de ori mai crescut în rândul pacienţilor imunodeficienţi.
- *Sindromul postpoliomielitic:* un nou episod de scădere a forţei musculare care apare la 20-40 de ani după poliomielită. Debutul este insidios, evoluţia spre agravare a deficitului motor este în general lentă, cu o perioadă de stagnare care poate dura de la 1 până la 10 ani.

Alte enterovirusuri

În Statele Unite, apar în fiecare an aproximativ 5-10 milioane de cazuri simptomatice cauzate de enterovirusuri, altele decât virusul poliomielitic. Peste 50% dintre aceste infecţii sunt subclinice.

- *Boala febrilă nespecifică (gripa de vară)*: pacienţii se prezintă cu un debut acut cu febră, stare de rău şi cefalee. Cazuri ocazionale asociază simptome ale afectării căilor respiratorii superioare.
  - Majoritatea cazurilor se rezolvă într-o săptămână.
  - Boala febrilă nespecifică enterovirală apare frecvent vara şi toamna devreme.
- *Boala generalizată a nou-născutului*: nou-născuţii, de obicei în prima săptămână de viaţă, prezintă deseori o boală semănând cu septicemia bacteriană, cu febră, iritabilitate şi letargie.
  - Boala se poate complica prin miocardită, hipotensiune arterială, hepatită, coagulare intravasculară diseminată, meningită sau pneumonie.
  - o anamneză pozitivă pentru o afecţiune recentă, asemănătoare cu o viroză, la mamă poate oferi un indiciu pentru diagnosticul acestei boli.
- *Meningita aseptică şi encefalita:* enterovirusurile sunt cauza a până la 90% dintre cazurile de meningită aseptică la copii şi adulţi tineri, la care agentul etiologic poate fi identificat; 10-35% dintre cazurile de encefalită virală sunt cauzate de enterovirusuri.
  - Boala are un debut acut cu febră, frisoane, cefalee, fotofobie, greaţă, vărsături şi meningism la examinare. Pot apărea şi diaree, mialgii, erupţii cutanate, durere pleurală, miocardită şi herpangină. Encefalita se dezvoltă mai puţin frecvent, pacienţii imunocompetenţi având în general un prognostic bun.
  - Examinarea LCR arată pleiocitoză; timpuriu, pot fi prezente polimorfonucleate, uneori chiar predominant, dar cu o trecere spre o predominanţă a limfocitelor în 24 de ore de la prezentare. Numărul total de celule nu

depăşeşte în general 1 000 celule/μL. Nivelurile glucozei şi ale proteinelor sunt de obicei normale.

  - Simptomele se rezolvă în maximum 7 zile, dar modificările LCR persistă mai mult timp.

- *Pleurodinia (boala Bornholm)*: pacienţii se prezintă cu un debut acut cu febră şi spasme ale toracelui (mai frecvente la adulţi) sau dureri în abdomenul superior (mai frecvente la copii), care durează 15-30 de minute. Febra se remite odată cu durerea.
  - Majoritatea cazurilor sunt cauzate de virusul coxsackie B.
  - Simptomele se remit în câteva zile. Tratamentul include administrarea agenţilor antiinflamatorii nesteroidieni sau aplicarea de căldură local, la nivelul muşchilor afectaţi.
- *Miocardita şi pericardita*: enterovirusurile (de exemplu, virusul coxsackie B) sunt cauza a până la o treime dintre cazurile de miocardită acută. Pacienţii se prezintă de obicei cu o infecţie de tract respirator superior, care este urmată de febră, durere toracică, dispnee, aritmii şi, ocazional, insuficienţă cardiacă.
  - Boala afectează în special nou-născuţii (care fac forme grave de boală), adolescenţii şi adulţii tineri.
  - Pot apărea frecătură pericardică, anomalii ale ST şi ale undei T pe electrocardiogramă şi niveluri serice crescute ale enzimelor miocardice.
  - Până la 10% dintre cazuri progresează spre o cardiomiopatie dilatativă cronică.
- *Exanteme*: infecţia cu enterovirus este cauza principală a exantemelor la copii, în timpul verii şi toamnei. Ecovirusurile 9 şi 16 au fost frecvent asociate cu exantemul.
- *Boala mână-gură-picior*: în general, este cauzată de virusul coxsackie A16 şi enterovirusul 71. Pacienţii cu această boală prezintă febră, anorexie şi stare de rău. Aceste simptome sunt urmate de apariţia durerilor în gât şi a veziculelor la nivelul mucoasei bucale, al limbii, al feţei dorsale a mâinilor (uneori cu implicarea palmelor), a palatului, al uvulei, al pilierilor amigdalieni şi al picioarelor.
  - Această afecţiune este foarte contagioasă, cu rate ale atacurilor de aproape 100% printre copiii mici. Leziunile se remit de obicei într-o săptămână.
  - O epidemie de infecţie cu enterovirus 71 în Taiwan, în anul 1998, s-a asociat cu boală a SNC, miocardită şi hemoragie pulmonară. Aproape toţi pacienţii care au decedat au fost copii cu vârsta $\leq$ 5 ani.
- *Herpangina:* este cauzată de obicei de virusul coxsackie A şi se prezintă cu un debut acut cu febră, dureri în gât, odinofagie şi leziuni papuloveziculare gri-albe, cu o bază eritematoasă care ulcerează, fiind concentrate în partea posterioară a cavităţii bucale.
  - Leziunile pot persista timp de câteva săptămâni.
  - În contrast cu stomatita herpetică, herpangina enterovirală nu este asociată cu gingivită.
- *Conjunctivita acută hemoragică*: se asociază cu enterovirusul 70 şi virusul coxsackie A24. Pacienţii cu această afecţiune se prezintă cu un debut acut cu durere oculară severă, vedere înceţoşată, fotofobie şi secreţii oculare apoase, edem, chemozis şi hemoragii subconjunctivale. Simptomele se remit, de obicei, complet în 10 zile.

DIAGNOSTIC

- Enterovirusurilor se pot izola din culturi de celule din rect sau faringe, materii fecale şi/sau lichide corporale care, în mod normal, sunt sterile.

- Un rezultat pozitiv al culturilor din LCR sau lichide corporale, care în mod normal sunt sterile, indică o boală cauzată de un enterovirus.
- Totuşi, culturile din materii fecale sau faringe pot să reflecte colonizarea acestor zone.

- În general, identificarea serotipului unui enterovirus nu este utilă din punct de vedere clinic.
- Reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) detectează toate serotipurile care infectează omul, având sensibilitate (70-100%) şi specificitate (> 80%) înalte.
  - PCR din LCR este mai puţin probabil să fie pozitivă când pacienţii se prezintă ≥ 3 zile de la debutul meningitei sau infecţia este determinată de enterovirusul 71.
  - PCR din ser este, de asemenea, utilă în diagnosticul bolii diseminate.

TRATAMENT **Infecţiile cu enterovirusuri**

- Cele mai multe infecţii cu enterovirusuri se remit spontan. Imunoglobulinele au fost folosite cu succes la pacienţii cu deficienţe de gamaglobuline şi infecţie cronică.
- Glucocorticoizii sunt contraindicaţi.

PREVENŢIA ŞI ERADICAREA

- Practica spălării corecte a mâinilor, folosirea halatelor şi a mănuşilor, precum şi precauţiile enterice (pentru 7 zile după debutul infecţiei cu enterovirusuri) sunt importante în limitarea transmiterii nosocomiale a enterovirusurilor în timpul epidemiilor.
- Disponibilitatea vaccinurilor antipoliomielitice şi implementarea programelor de eradicare a poliomielitei a dus la eliminarea tipului de virus sălbatic polio; dintr-un total de 1781 de cazuri, în anul 2009, aproximativ 80% au fost raportate în Nigeria, Pakistan, Afganistan şi India. Au apărut epidemii şi cazuri sporadice din cauza poliovirusurilor derivate din vaccine.
- Atât vaccinul antipoliomielitic oral (OPV), cât şi cel cu virus inactivat (IPV) induc anticorpi IgG şi IgA care persistă cel puţin 5 ani.
  - OPV se foloseşte în majoritatea ţărilor în curs de dezvoltare, în special în acelea unde tipul sălbatic de poliovirus este sau a fost recent endemic, datorită costului scăzut şi a uşurinţei administrării.
  - Rata seroconversiei suboptimale pentru copiii din ţările în curs de dezvoltare, chiar după mai multe doze de OPV, contribuie la dificultăţile întâmpinate în eradicarea bolii.
- Majoritatea ţărilor industrializate au adoptat programe de vaccinare a copiilor cu IPV.
  - Adulţii care nu au vaccinare primară nu trebuie să primească de rutină vaccinare antipoliomielitică, dar trebuie să primească trei doze de IPV (a doua doză, la 1-2 luni după prima şi doza finală 6-12 luni mai târziu) în cazul în care călătoresc în zone polio-endemice sau dacă pot fi expuşi la virusul poliomielitic sălbatic în comunitate sau la locul de muncă.
  - Adulţii care au un risc crescut de expunere la tulpina sălbatică a virusului poliomielitic şi care au imunizare primară completă ar trebui să primească o singură doză de IPV.

Pentru mai multe informaţii, vezi Cohen J. I.: Enteroviruses and Reoviruses, cap. 191, p. 1593, în HPIM-18.

CAPITOLUL 113

Infecții cauzate de virusuri transmise de insecte și animale

RABIA

Microbiologie

Rabia este o zoonoză, transmisă în general la oameni prin muşcătura unui animal infectat, şi este cauzată de virusul rabiei – virus ARN, monocatenar, nesegmentat, cu sens negative, din familia Rhabdoviridae. Fiecare rezervor animal adăposteşte variante diferire ale acestui virus.

Epidemiologie

La nivel mondial, rabia canină cauzează aproximativ 55 000 de decese anual, cele mai multe în Asia şi în Africa.

- Rabia canină endemică a fost eliminată în Statele Unite ale Americii şi în alte ţări dezvoltate, dar persistă la lilieci, ratoni, sconcşi şi vulpi. În anul 2008 în SUA au existat 6841 de cazuri confirmate de rabie la animale.
- Liliecii (în special cei cu păr gri şi Pipistrelle) cauzează majoritatea cazurilor umane de rabie în America de Nord, deşi nu se cunoaşte un istoric al muşcăturii de liliac sau al expunerii la un liliac.

Patogeneză

Perioada de incubație la rabie variază de la câteva zile la > 12 luni, dar este de obicei de 20-90 de zile. În cea mai mare parte a acestui interval, virusul rabiei este prezent la sau în apropiere de locul inoculării.

- Virusul se leagă de receptorii nicotinici postsinaptici ai acetilcolinei şi se răspândeşte centripet de-a lungul nervilor periferici până în SNC cu o rată de 200 mm/zi. După ce infecția SNC este stabilită, există diseminare centrifugă de-a lungul nervilor periferici la alte țesuturi, incluzând glandele salivare; de aici excreția virusului în saliva animalelor infectate.
- Cele mai caracteristice descoperiri anatomopatologice în rabie sunt *corpii Negri* – incluziuni citoplasmatice eozinofilice alcătuite din proteine virale şi ARN viral. Aceste incluziuni sunt mai frecvente în celulele Purkinje ale cerebelului şi în neuronii piramidali din hippocampus.

Manifestări clinice

De obicei, rabia se manifestă ca o encefalită neexplicată, cu păstrarea stării de conştiență; poate fi dificil de recunoscut după apariția comei. Această boală, care de obicei duce la deces în pofida tratamentului agresiv, are trei faze:

- *Prodromul*: pacientul prezintă febră, stare de rău, cefalee, greață, vărsături, anxietate sau agitație, care durează 2-10 zile. Paresteziile, durerea sau pruritul lângă locul expunerii (care de obicei s-a videcat până în acest moment) apar la 50-80% dintre pacienți şi sugerează rabie.

- *Faza neurologică acută*: la oameni, sunt observate două forme acute neurologice: encefalitică (furioasă) la 80% și paralitică la 20% dintre pacienți.
  - *Forma encefalitică*: pacienții dezvoltă simptome care pot fi observate și la alte encefalite virale (de exemplu, febră, confuzie, halucinații, combativitate și convulsii) și care durează 2-10 zile. Disfuncția autonomă este frecventă și poate duce la hipersalivație, piloerecție, aritmii cardiace și/sau priapism.
    - O caracteristică a rabiei este disfuncția timpurie importantă a trunchiului cerebral care determină hidrofobie și aerofobie: contracții involuntare, dureroase ale diafragmului și ale mușchilor respiratori accesori, ai faringelui și ai laringelui ca răspuns la înghițirea de lichide sau inspirație).
    - Combinația între hipersalivație și disfuncția faringiană este responsabilă de aspectul caracteristic de „spume la gură".
    - Decesul apare de obicei în câteva zile de la apariția disfuncției trunchiului cerebral. Cu măsuri suportive de îngrijire, complicațiile tardive includ insuficiență cardio-pulmonară, tulburări ale balanței hidrice (sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic sau diabetul insipid) și hemoragie gastrointestinală.
  - *Forma paralitică*: din motive necunoscute, slăbiciunea musculară predomină, dar semnele cardinale ale encefalitei rabice (hiperexcitabilitate, hidrofobie, aerofobie) sunt absente. Paralizia rabică începe la extremitatea mușcată și se extinde, producând tetrapareză.
- *Coma și decesul*: chiar cu măsuri suportive de îngriire, recuperarea este rară. Decesul apare de obicei în două săptămâni.

Diagnostic

În America de Nord, diagnosticul de rabie nu este de obicei luat în considerare decât tardiv, în cursul evoluției clinice. Diagnosticul ar trebui avut în vedere la pacienții care se prezintă cu encefalită acută sau paralizie acută flaccidă (incluzând cazurile suspecte de sindrom Guillain-Barré).

- Majoritatea testelor de laborator obișnuite sunt normale sau nespecifice în rabie; este importantă testarea pentru diagnostic alternativ, potențial tratabil.
- Testele de laborator specifice rabiei negative ante-mortem nu exclud niciodată diagnosticul de rabie, acestea trebuind fi repetate după un timp pentru confirmarea diagnosticului.
  - La un pacient anterior neimunizat, anticorpii neutralizanți serici antirabie sunt diagnostici, dar acești anticorpi pot apărea doar tardiv în cursul evoluției bolii. Prezența anticorpilor specifici anti-virus rabic în LCR sugerează encefalita rabică, indiferent de statusul imunizării.
  - Reacția de polimerizare în lanț, care folosește revers-transcriptaza (RT-PCR), poate detecta virusul în mostre de salivă proaspătă, LCR, țesut cutanat și cerebral.
  - Testarea prin anticorpi fluorescenți direcți este foarte sensibilă și specifică, și poate fi aplicată țesutului cerebral sau mostrelor de biopsie cutanată de la nivelul zonei posterioare a gâtului (virusul rabiei poate fi detectat în nervii cutanați de la baza foliculilor de păr).

TRATAMENT Rabia

Tratamentul este paliativ şi de susţinere. Nu există un tratament pentru rabie.

Profilaxie

Rabia este aproape întotdeauna fatală, dar, de cele mai multe ori, poate fi prevenită prin terapia postexpunere potrivită în timpul perioadei de incubaţie. Există doar şapte cazuri bine documentate de supravieţuire după infecţia rabică simptomatică; toţi pacienţii implicaţi, cu excepţia unuia, primiseră vaccinul antirabic înaintea apariţiei bolii.

- Figura 113-1 arată paşii implicaţi în luarea deciziilor cu privire la profilaxia postexpunere în rabie.
  - Îngrijirea locală a rănii (de exemplu, spălare cu apă şi săpun, debridarea ţesuturilor devitalizate) poate scădea mult riscul infecţiei virale rabice.
  - Toate persoanele nevaccinate anterior ar trebui imunizate cu imunoglobulină rabică (RIG, 20 UI/kgcorp; 40 UI/kgcorp pentru RIG cabalină), nu mai târziu de 7 zile după prima doză de vaccin. Dacă anatomia permite, toată doza de RIG ar trebui administrată la locul muşcăturii; altfel, orice RIG care rămâne după infiltrarea la locul muşcăturii ar trebui administrat intramuscular într-o zonă la distanţă.
  - Vaccinul rabic inactivat ar trebui administrat cât de curând posibil după expunere (1 ml de vaccin anti-rabic i.m. în regiunea deltoidiană) şi apoi se repetă în zilele 3, 7, 14 şi 28 la pacienţii nevaccinaţi anterior; pacienţii vaccinaţi anterior necesită rapel în zilele 0 şi 3.
- Profilaxia anti-rabică preexpunere ar trebui luată în considerare la persoanele cu risc ocupaţional sau recreaţional de expunere la rabie, incluzând unii călători în zone endemice. Schema primară constă în trei doze de vaccin antirabic, administrate în zilele 0, 7 şi 21 sau 28.

INFECŢII CAUZATE DE VIRUSURI TRANSMISE DE ARTROPODE ŞI ROZĂTOARE

Microbiologie şi patogeneză

Unele virusuri zoonotice infectează oamenii numai ocazional şi produc boli; în plus, numai câteva virusuri sunt răspândite în mod obişnuit printre oameni de către artropode.

- Arenaviridele, Bunyaviridele şi Flaviviridele – toate virusuri ARN – reprezintă familiile virale cele mai frecvent răspândite de artropode şi rozătoare.
- Virusurile transmise prin artropode îşi infectează vectorul după ingestia unui prânz hematic de la o vertebrată cu viremie. Vectorii dezvoltă apoi o infecţie cronică sistemică, pe măsură ce virusul penetrează intestinul şi se răspândeşte în corp. Virusul ajunge în final în glandele salivare de unde poate fi transmis prin infectarea altei vertebrate la un prânz hematogen ulterior.
- Oamenii se infectează prin inhalarea de aerosoli care conţin aceste virusuri şi prin contactul apropiat cu rozătoarele infectate cronic şi dejecţiile lor.

Manifestări clinice

Bolile umane determinate de virusuri transmise de artropode sau rozătoare sunt deseori subclinice; sindroamele uzuale asociate cu aceste virusuri au fost grupate în patru categorii: febră şi mialgii, encefalite, artrite şi erupţii, şi febră hemoragică (FH), acesta suprapunându-se ocazional.

Febra şi mialgia constituie sindromul cel mai frecvent asociat cu infecţia cu virus zoonotic. Sindromul începe tipic, cu un episod brusc cu febră, mialgii

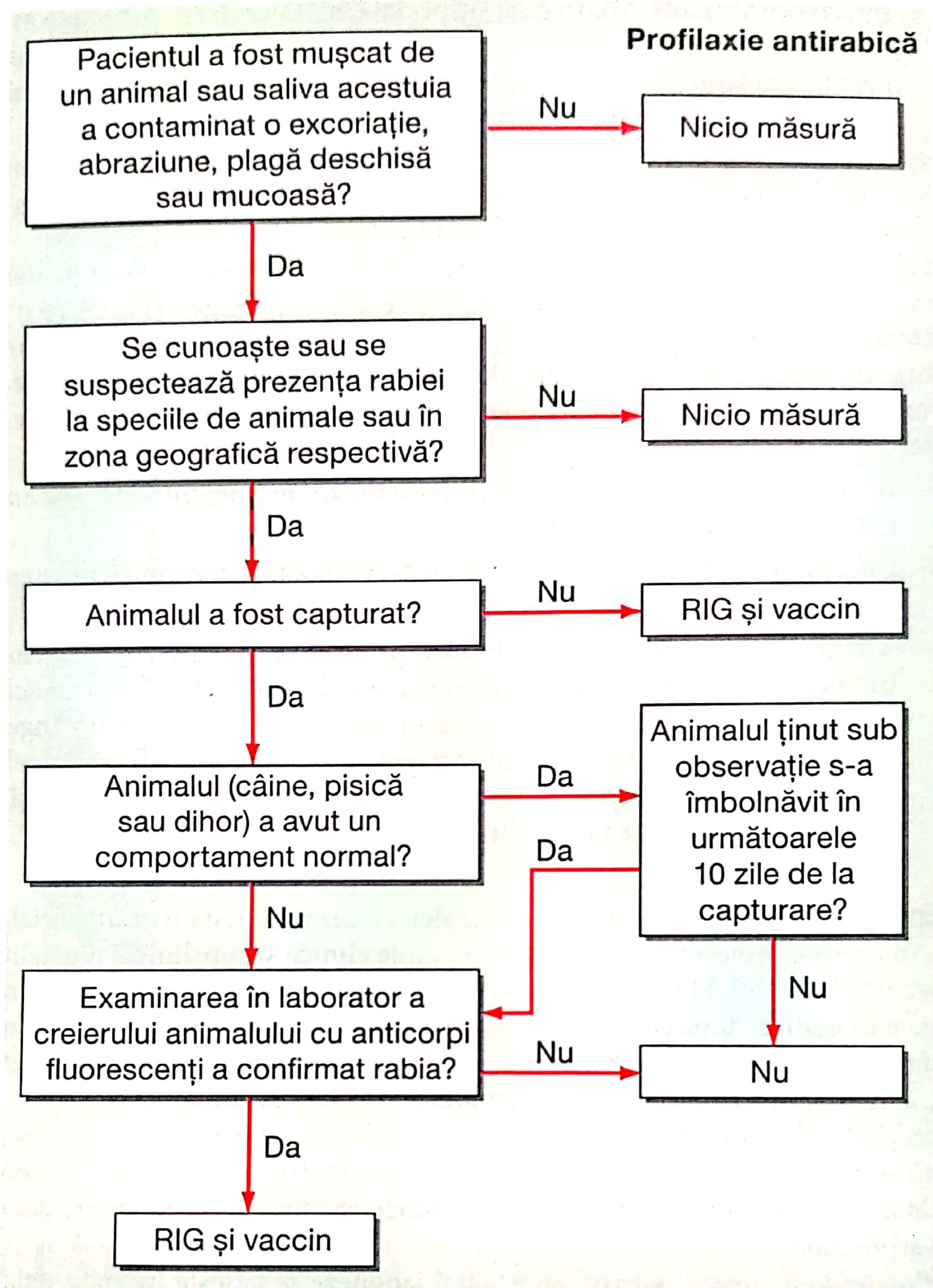


FIGURA 113-1 Algoritm pentru profilaxia postexpunere la rabie. RIG, imunoglobulină rabică. [După L. Corey, în Harrison's Principles of Internal Medicine, a 15-a ediție. E. Braunwald și colab. (eds): New York, McGraw-Hill, 2001, adaptare cu permisiunea.]

intense, cefalee și stare de rău general. De obicei, recuperarea completă apare după 2 până la 5 zile.

- *Coriomeningita limfocitică (CML)*: se transmite la om de la șoarecele de casă sau de la hamsterii infectați cronic, prin intermediul aerosolilor de excreții și secreții. Se estimează că aproximativ o pătrime dintre pacienții infectați prezintă o fază febrilă de 3-6 zile, iar apoi, după o scurtă remisiune, apare o febră intensificată, acompaniată de cefalee, greață, vărsături și semne meningeale care durează aproximativ o săptămână.
  - Alte manifestări includ: alopecia tranzitorie, artrita, faringita, tusea, erupția maculopapulară și orhita.
  - La gravide, infecția poate fi ușoară, dar poate duce la invazia fătului, având drept consecință hidrocefalie congenitală și corioretinită.

- Infecția cu virusul CML trebuie suspectată la pacienții cu meningită aseptică și una dintre următoarele caracteristici: apariția sezonieră toamna, prodromul febril bine marcat, nivelul scăzut de glucoză în LCR sau valori ale mononuclearelor de peste 1 000/μL.
- Viremia CML este probabilă în timpul fazei febrile inițiale. De asemenea, CML poate fi diagnosticată prin metoda ELISA, cu IgM de captură în ser și LCR, sau tehnica PCR-RT pentru LCR.

- *Febra Denga*: toate cele patru serotipuri ale virusului denga au ca principal vector țânțarul *Aedes aegypti*, care este și vectorul febrei galbene. După o perioadă de incubație de 2-7 zile, la pacientul tipic apare un debut brusc cu febră, cefalee, dureri retroorbitale, dureri de spate, împreună cu o mialgie severă (*febra oaselor rupte*), adenopatie, vezicule pe bolta palatină și sclere injectate.
  - Boala poate dura o săptămână și, aproape de momentul defervescenței, apare o erupție maculopapuloasă.
  - Infecția secundară cu alt serotip al virusului poate determina febra hemoragică denga (FHD; vezi „Febra hemoragică", mai jos).
  - Diagnosticul se pune cu IgM ELISA, prin serologie cu seruri pereche în timpul recuperării sau prin detectarea antigenului în timpul fazei acute, folosind ELISA sau RT-PCR. Virusul este ușor de izolat din sânge în faza acută, dacă se folosește inocularea țânțarilor sau culturi de celule de țânțari. Datele de laborator includ leucopenia, trombocitopenia și, în multe cazuri, creșterea nivelului transaminazelor serice.

Encefalitele. În funcție de virusurile determinante, există o mare variabilitate în ceea ce privește raportul între infecțiile clinice și subclinice, mortalitate și sechele (Tabelul 113-1). Pacientul prezintă de obicei un prodrom de simptome nespecifice, după care urmează rapid cefalee, semne meningeale, fotofobia și vărsăturile; implicarea structurilor mai profunde poate fi semnalată de letargie, deficite intelectuale, semne neurologice de focar și comă. Encefalita acută durează de obicei de la câteva zile la 2-3 săptămâni, dar recuperarea poate fi lentă și incompletă. Cauzele tratabile de encefalită (de exemplu, HSV) trebuie excluse rapid. În continuare, enumerăm unele exemple importante de encefalite arbovirale.

- *Encefalita japoneză*: virusul encefalitei japoneze se găsește în toata Asia, în insulele Pacificului de Vest. Pe lângă encefalită, poate apărea boala de neuron motor și spinal. Este disponibil un vaccin eficient (care se administrează în zilele 0, 7 și 30), indicat persoanelor care călătoresc vara în zonele rurale ale Asiei, unde riscul de a face boala clinică este crescut (2,1/10 000 cazuri pe săptămână).
- *Encefalita cu virusul West Nile*: de obicei, o boală ușoară sau asimptomatică, infecția cu virusul West Nile poate determina meningită aseptică și encefalită; este prezentă în Emisfera Vestică. Encefalita, sechelele severe și decesul sunt mai frecvente în rândul pacienților vârstnici, al celor cu diabet zaharat și cu hipertensiune arterială, precum și al celor cu o afecțiune SNC anterioară. Rareori, pacienții pot prezenta corioretinită și paralizie flască.
- *Encefalita cabalină estică (ECE)*: se întâlnește în principal în focare endemice mlăștinoase aflate de-a lungul coastei de est a Statelor Unite, pe perioada verii și la începutul toamnei. ECE este una din cele mai grave afecțiuni arbovirale, cu un debut brusc, evoluție rapidă, mortalitate înaltă și sechele frecvente. Este frecvent întâlnită pleiocitoza acută din LCR cu polimorfonucleare, care apare în timpul primelor 3 zile de boală.

TABELUL 113-1 TRĂSĂTURI IMPORTANTE ALE ENCEFALITELOR ARBOVIRALE

Virus	Ciclu natural	Perioada de incubație, zile	Numărul de cazuri anual	Raportul caz/infecție	Vârsta cazurilor	Rata de mortalitate, %	Sechele
La Crosse	*Aedes triseriatus*-veverițe (componenta transovariană la țânțar este de asemenea importantă)	~ 3-7	70 (SUA)	< 1:1 000	< 15 ani	< 0,5	Convulsii recurente la aproximativ 10% dintre cazuri; deficite severe; performanțe școlare scăzute și modificări de comportament într-o proporție mică de cazuri
St. Louis	*Culex tarsalis, C.pipiens, C.quinquefasciatus* – păsări	4-21	85, cu sute-mii în anii cu epidemii (SUA)	< 1:200	Cazuri ușoare la tineri, cazuri mai severe la adulții > 40 de ani, în special la vârstnici	7	Comune la vârstnici
Japonez	*Culex tritaeniorhynchus* – păsări	5-15	> 25 000	1:200-300	Toate vârstele; copii în zone cu epidemii mari	20-50	Comune (aproximativ jumătate dintre cazuri); pot fi severe
West Nile	Țânțarii *Culex* – păsări	3-6	?	Foarte scăzut	În special la vârstnici	5-10	Rare
Central european	*Ixodes ricinus* – rozătoare, insectivore	7-14	Mii	1:12	Toate vârstele, mai ușoare la copii	1-5	20%

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 113-1 TRĂSĂTURI IMPORTANTE ALE ENCEFALITELOR ARBOVIRALE (CONTINUARE)

Virus	Ciclu natural	Perioada de incubație, zile	Numărul de cazuri anual	Raportul caz/infecție	Vârsta cazurilor	Rata de mortalitate, %	Sechele
Virusul rus de primăvară-vară (de taiga)	*I. persulcatus* – rozătoare, insectivore	7-14	Sute	—	Toate vârstele, mai ușoare la copii	20	Aproximativ jumătate dintre cazuri; de obicei, severe; paralizie a membrelor sau a musculaturii centurilor
Powassan	*I. cookie* – mamifere sălbatice	~ 10	~ 1 (SUA)	—	Toate vârstele, o oarecare predilecție pentru copii	~10	Comune (aproximativ jumătate dintre cazuri)
Cabalin de est	*Culiseta melanura* – păsări	~ 5-10	5 (SUA)	1:40 (adult) 1:17 (copil)	Toate vârstele, predilecție pentru copii	50-75	Comune
Cabalin de vest	*Culex tarsalis* – păsări	~ 5-10	~ 20 (SUA)	1:1 000 (adult) 1:50 (copil) 1:1 (sugar)	Toate vârstele; predilecție pentru copiii cu vârsta < 2 ani (mortalitate crescută la vârstnici)	3-7	Comune la copii < 1 an
Cabalin venezuelean (epidemic)	Necunoscut (multiple specii de țânțari și cai în epidemii)	1-5	?	1:250 (adult) ~ 1:25 (copil)	Toate vârstele, predilecție pentru copii	~ 10	—

Artrita și erupția. Alfavirusurile cauzează frecvent artrită adevărată însoțită de afecțiuni febrile și erupție maculopapulară. În continuare, vom da câteva exemple.

- *Infecția cu virus Sindbis*: acest virus, care se găsește în nordul Europei și în statele independente din fosta Uniune Sovietică, determină o erupție maculopapulară la nivelul trunchiului și al extremităților. Artrita în aceste afecțiuni este poliarticulară, migratorie și incapacitantă, cu rezoluția fazei acute în câteva zile. Persistența durerilor articulare poate dura luni sau chiar ani de zile.
- *Infecția cu virusul Chikungunya*: acest virus se găsește în zonele rurale ale Africii și Asiei; determină o infecție cu debut brusc al febrei, artralgii severe, poliartrită migratorie, care afectează articulațiile mici, și erupție a cărei apariție coincide cu scăderea febrei are loc în jurul zilei 2 sau 3 de boală.
- *Infecția cu virusul Ross River*: acest virus este o cauză de poliartrită epidemică în Australia și insulele Pacificului de Est, determinând erupție și implicare articulară persistentă, în absența altor simptome constituționale. Din cauza durerii articulare, doar aproximativ 50% dintre pacienții cu artrită își pot relua activitățile normale în decurs de 4 săptămâni, iar 10% trebuie încă să-și limiteze activitatea după trei luni.

Febrele hemoragice. Sindromul febrelor hemoragice (FH) virale este o constelație de trăsături bazate pe instabilitate vasculară și integritate vasculară scăzută. Debutul tuturor sindroamelor de FH este de obicei acut, cu febră și mialgii, progresând către stare de prostrație, cefalee, amețeli, fotofobie, dureri abdominale sau toracice, anorexie și tulburări gastrointestinale. Examinarea fizică inițială relevă sufuziuni conjunctivale, sensibilitate la palparea mușchilor sau a abdomenului, hipotensiune arterială, peteșii și edem periorbital. Analizele de laborator arată de obicei niveluri crescute ale aminotransferazei serice, proteinurie și hemoconcentrație. Șocul, sângerările multifocale și afectarea SNC (encefalopatie, comă, convulsii) sunt toate semne de prognostic nefavorabil. Recunoașterea precoce este importantă; trebuie instituite măsuri suportive adecvate și, în unele cazuri, terapie antivirală specifică.

- *Febra Lassa*: endemică și epidemică în Africa de Vest, febra Lassa, care este cauzată de un virus transmis de rozătoare infectate, se instalează treptat (în comparație cu alte FH). Sângerarea se observă numai la aproximativ 15-30% dintre cazuri. Deseori, la pacienții cu piele albă se observă o erupție maculopapuloasă.
  - Gravidele au o rată înaltă a mortalității, iar rata deceselor fetale este de 92% în ultimul trimestru de sarcină.
  - Pacienții cu viremie înaltă sau o concentrație serică a aminotransferazei > 150 UI/mL au un risc mare de deces. Administrarea de ribavirină (32 mg/kgcorp i.v. x o doză, urmată de 16 mg/kgcorp la 6 ore, 4 zile și apoi 8 mg/kgcorp la 8 ore, 6 zile) pare a fi eficientă în reducerea mortalității.
- *Sindroamele de FH sud-americane* (argentinian, bolivian, venezuelean și brazilian): aceste boli sunt similare febrei Lassa; totuși, trombocitopenia, sângerările și afectarea SNC sunt frecvente.
  - Terapia pasivă cu anticorpi este eficientă în FH argentiniană; de asemenea, există un vaccin sigur și eficient.
  - Ribarina pare să fie eficientă în toate sindroamele de FH sud-americane.
- *Febra Rift Valley*: cu toate că virusul febrei Rift Valley cauzează în mod tipic febră și mialgii, FH poate apărea cu implicarea deosebit de marcată a ficatului, insuficiență renală și, probabil, coagulare intravasculară diseminată (CID).

- Aproximativ 10% dintre infecţiile, de altfel uşoare, duc la vasculită retiniană, unii pacienţi îşi pot pierde definitiv vederea.
- Nu există terapie dovedită pentru febra determinată de virusul Rift Valley. Este în studiu un vaccin viu atenuat.

- *FH cu sindrom renal*: această boală este determinată în Europa de virusul Puumala (rezervor: şoarecele golaş) şi în Asia de virusul Hantaan (rezervor: şoarecele dungat de câmp).
  - Cazurile severe de FH cu sindrom renal determinate de virusul Hantaan evoluează în stadii identificabile: stadiul *febril* cu mialgii, care durează 3 sau 4 zile, stadiul *hipotensiv*, asociat deseori cu şoc şi durând de la câteva ore la 48 de ore, stadiul *oliguric*, cu insuficienţă renală, care durează 3-10 zile, şi stadiul *poliuric*, cu diureză şi hipostenurie.
  - Infecţiile cu virus Puumala au ca rezultat un tablou clinic mult mai atenuat, dar cu aceeaşi prezentare generală.
  - ELISA cu IgM de captură este pozitivă 48 de ore de la internare şi confirmă diagnosticul.
  - Obiectivele principale ale terapiei sunt tratamentul şocului şi al insuficienţei renale. Ribavirina reduce mortalitatea şi morbiditatea în cazurile severe, cu condiţia ca tratamentul să fie început în primele 4 zile de boală.
- *Sindromul pulmonar al hantavirusurilor* (SPH): după un prodrom de aproximativ 3-4 zile, pacienţii intră în faza cardiopulmonară, caracterizată prin tahicardie, tahipnee şi hipotensiune uşoară. În următoarele câteva ore, decompensarea poate progresa rapid spre hipoxemie severă şi insuficienţă respiratorie; rata mortalităţii este de aproximativ 30-40% în cazurile cu tratament adecvat. De obicei, pacienţii care supravieţuiesc primelor 48 de ore de spitalizare se vindecă fără sechele.
  - Boala este legată de expunerea la rozătoare. Virusul Sin Nombre infectează cronic şoarecele-cerb şi este cel mai important virus care determină SPH în Statele Unite.
  - Trombocitopenia (un important indiciu timpuriu), hemoconcentraţia, proteinuria şi hipoalbuminemia sunt caracteristice.
  - Testele pentru IgM din serul fazei acute pot furniza rezultate pozitive chiar şi în timpul stadiului prodromal şi pot confirma diagnosticul. PCR-RT este pozitivă de obicei când se foloseşte la testarea cheagurilor de sânge şi a ţesuturilor obţinute în primele 7-9 zile de boală.
  - Tratamentul este nespecific şi necesită tratament respirator intensiv şi alte măsuri suportive.
- *Febra galbenă*: în trecut, o cauză majoră de epidemii, febra galbenă determină un sindrom de FH cu necroză hepatică marcată, cel mai frecvent în zonele urbane din Africa şi America de Sud. Pacientul prezintă viremie 3-4 zile, apoi apărând icter, hemoragii, vărsături de culoare neagră, anurie şi delir terminal. Febra galbenă urbană poate fi prevenită prin controlul ţânţarului *A. aegypti* şi vaccinarea tuturor celor care vizitează zonele endemice. Reacţiile la vaccin sunt minime; se conferă imunitate în 10 zile şi durează cel puţin 10 ani.
- *Febra hemoragică Denga (FHD)/ Sindromul de şoc Denga (SSD)*: infecţia anterioară cu un serotip heterolog de virus denga poate avea ca rezultat producţia de anticorpi antivirali neprotectori, rezultatul fiind amplificarea infecţiei dacă pacientul este reinfectat. În cazurile uşoare, se detectează, la 2-5 zile după debutul febrei denga tipice, letargie, trombocitopenie şi hemoconcentaţie, deseori în timpul defervescenţei. În cazurile mai severe, şocul franc este vizibil prin cianoză, hepatomegalie, efuziuni pleurale, ascită şi sângerări gastrointestinale.

- Riscul scade considerabil după vârsta de 12 ani; FHD/SSD este mai frecventă la femei decât la bărbați, este mai gravă la pacienții caucazieni decât la cei de culoare și mai frecventă la cei cu stare nutrițională normală decât la cei malnutriți.
- Rata mortalității generale este < 1% în cazul unei îngrijiri adecvate. Cheia controlului bolii este controlul țânțarului *A. aegypti.*

INFECȚIILE CU VIRUSURILE EBOLA ȘI MARBURG

Microbiologie

Familia Filoviridae include doi membri: virusul Ebola și virusul Marburg, care sunt virusuri AND monocatenare, cu polaritate negativă. Virusul Ebola are 5 subtipuri, denumite după locul identificării.

- Cu excepția virusului Reston (un subtip al virusului Ebola), toate filoviridele sunt virusuri africane care cauzează boli grave, cu rată înaltă de mortalitate.
- Atât virusul Ebola, cât și virusul Marburg sunt patogeni cu nivel de biosiguranță 4 din cauza ratei înalte a mortalității, prin infecție, și a infectivității prin aerosoli.

Epidemiologie

Virusul Marburg a fost identificat prima dată în anul 1967; în perioada 2004-2005, a apărut o epidemie determinată de acest virus în Angola, cu > 250 de cazuri cu o mortalitate de 90%. Virusul Ebola a fost identificat pentru prima dată în anul 1976, fiind asociat cu câteva epidemii de FH severă; rata mortalității variază de la 50% la 90%, în funcție de specie.

- Transmiterea se face de la persoană la persoană, dar studiile epidemiologice nu au adus dovezi despre rolul transmiterii prin picături respiratorii (ca în cazul infecției cu Ebola la maimuțe) în infecția Ebola la om.
- Rezervoarele filovirusurilor sunt necunoscute, dar speculațiile se centrează în prezent pe lilieci.

Patogeneză

Ambele virusuri se pot replica teoretic în toate tipurile de celule, replicarea virală fiind asociată cu necroza celulară. Infecția acută este însoțită de niveluri crescute de virus și antigene virale circulante. Cazurile fatale se asociază cu lipsa unui răspuns al anticorpilor, dar recuperarea clinică este mediată probabil de răspunsul imun celular deoarece plasma, în faza de convalescență, nu este protectivă.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 7 până la 10 zile, pacienții prezintă brusc febră, cefalee severă, mialgii, greață, vărsături, diaree, stare de prostație și o modificare a proceselor mintale.

- Între zilele a cincea și a șaptea de boală, poate apărea o erupție maculopapulară, urmată de descuamare. În același timp, pot apărea manifestări hemoragice la nivelul mucoaselor și al pielii.
- Febra scade după 10-12 de zile, iar pacientul se vindecă.
- Recrudescența și infecția bacteriană secundară sunt frecvente.
- Leucopenia apare de obicei timpuriu în evoluție și este urmată de neutrofilie. Trombocitopenia, creșteri ale nivelurilor transaminazelor și icterul sunt obișnuite.

Diagnostic

Concentraţia crescută a virusului în sânge trebuie confirmată prin metoda ELISA de detectare a antigenului, izolarea virusului sau PCR-RT. Anticorpii se detectează la pacienţii în convalescenţă.

TRATAMENT **Infecțiile cu virusurile Ebola și Marburg**

- Nu este disponibil un tratament antiviral specific, iar tratamentul de susţinere poate să nu fie atât de eficient pe cât se speră.
- Studiile pe maimuţele Rhesus sugerează că tratamentul cu un inhibitor al factorului VIIa/factor tisular sau cu proteina C activate poate îmbunătăţi rata de supravieţuire.
- Izolarea strictă reduce mult răspândirea flavivirusurilor.

Pentru mai multe informații, vezi Jackson A. C.: Rabies and Other Rhabdovirus Infections, cap. 195, p. 1611; Peters C. J.: Infections Caused by Arthropod- and Rodent-Borne Viruses, cap. 196, p. 1617; și Peters C. J.: Ebola and Marburg Viruses, cap. 197, p. 1633, în HPIM-18.

CAPITOLUL 114
Infecția cu HIV și SIDA

DEFINIȚIE

SIDA a fost definită empiric de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ca „prezenţa unei afecţiuni diagnosticate fiabil care este un indicator cel puţin moderat al unui defect subiacent în imunitatea mediată celular". După recunoaşterea agentului etiologic, virusul HIV, şi dezvoltarea testelor sensibile şi specifice pentru infecţia cu HIV, definiţia SIDA a fost revizuită substanţial. Definiţia curentă de supraveghere clasifică persoanele infectate cu HIV pe baza afecţiunilor clinice asociate cu infecţia cu HIV şi numărul limfocitelor T CD4+ (Tabel 189-14 şi 189-2, pag. 1506 şi 1507, în HPIM-18). Din punct de vedere practic, clinicianul trebuie să vadă infecţia cu HIV ca un spectru de afecţiuni variind de la infecţia primară, cu sau fără sindrom HIV acut, la status infecţios asimptomatic şi la boală avansată.

ETIOLOGIE ȘI TRANSMITERE

SIDA este cauzată de infecţia cu retrovirusurile umane HIV-1 şi HIV-2. HIV-1 este cauza cea mai frecventă pe glob. Aceste virusuri sunt transmise prin contact sexual, transfuzia de sânge contaminat sau de produse de sânge, folosirea în comun de ace şi seringi contaminate de către utilizatorii de droguri injectabile, intrapartum sau perinatal de la mamă la copil sau prin laptele

matern. Nu sunt dovezi că virusul poate fi transmis prin contact familial sau întâmplător, sau prin insecte (de exemplu, țânțari). Există un risc ocupațional de infecție bine definit, dar redus, pentru personalul medical și de laborator care lucrează cu specimene infectate cu HIV. Riscul de transmitere a HIV de la un lucrător din domeniul medical infectat cu HIV la pacienți, prin proceduri invazive, este extrem de scăzut.

EPIDEMIOLOGIE

La 1 ianuarie 2010 au fost diagnosticate în SUA 1 108 611 de cazuri cumulative de SIDA și au fost înregistrate 600 000 de decese din această cauză. Cu toate acestea, rata deceselor cauzate de SIDA a scăzut substanțial în ultimii 10 ani în primul rând datorită utilizării crescute a medicamentelor antiretrovirale puternice. Până în 1 ianuarie 2012, se estima că în SUA locuiau aproximativ 1,1 milioane de persoane infectate cu HIV, dintre care 21% nu știau că sunt infectate. Aproximativ 56 000 de persoane sunt nou infectate în fiecare an în SUA; această cifră a rămas constantă în ultimii 15 ani (Fig. 189-12, pag. 1518, în HPIM-18). Dintre adulții și adolescenții nou diagnosticați cu infecție cu HIV în anul 2009, aproximativ 76% erau bărbați și 24% femei. Dintre bărbații nou diagnosticați cu infecție cu HIV/SIDA, aproximativ 75% dintre cazuri erau homosexuali, aproximativ 14% heterosexuali și 8% utilizatori de droguri injectabile. În cazul femeilor, aproximativ 85% erau heterosexuale și 15% – utilizatoare de droguri injectabile (Fig. 189-3 și 189-4, pag. 1519, în HPIM-18).

Infecția cu HIV/SIDA este o pandemie globală, în special în țările în curs de dezvoltare. La sfârșitul anului 2009, numărul estimat de cazuri de infecție cu HIV în întreaga lume a fost de aproximativ 3,3 milioane, două treimi dintre acestea fiind în Africa subsahariană; 50% dintre cazuri erau femei și 2,5 milioane – copii. În anul 2009, au fost diagnosticate pe glob 2,6 milioane de noi cazuri și înregistrate 1,8 milioane de decese (Fig. 189-10, pag. 1517, în HPIM-18)

FIZIOPATOLOGIE ȘI IMUNOPATOLOGIE

Semnul distinctiv al infecției cu HIV este o imunodeficiență profundă ca rezultat al unui deficit progresiv, cantitativ și calitativ, al unui subset de limfocite T, numite *celule T helper*. Acest subset de celule T este definit fenotipic prin expresia pe suprafața celulară a moleculei CD4, care joacă rolul de receptor celular primar pentru HIV. Trebuie să fie prezent și un coreceptor pentru intrarea eficientă în celulă a HIV-1. Cei doi coreceptori majori pentru HIV sunt reprezentați de CCR5 și CXCR4, ambii fiind receptori pentru chemokine. Țintele principale ale HIV sunt limfocitele T-CD4+ și monocitele CD4+.

Infecția primară

După infectare, virusul intră în celulele T-CD4+, probabil limfocite T, monocite sau celule dendritice derivate din măduva hematogenă. Atât în acest stadiu inițial, cât și mai târziu în cursul infecției, sistemul limfoid reprezintă sediul principal și locul de propagare a infecției cu HIV. Țesutul limfoid asociat intestinului (GALT) joacă un rol principal în localizarea infecției și în depleția timpurie a celulelor T-CD4+ de memorie.

În principal, toți pacienții trec printr-un stadiu viremic în timpul infecției primare; la unii pacienți, se asociază „sindromul retroviral acut", o afecțiune

asemănătoare mononucleozei (vezi în continuare). Această fază este importantă pentru diseminarea virusului în țesuturile limfoide și alte organe, dar în final este supresată parțial de dezvoltarea unui răspuns imun HIV-specific.

Infecția cronică și persistentă

În pofida răspunsului imun puternic care apare în urma primoinfecției, virusul nu este eliminat din organism. În schimb, se dezvoltă o infecție cronică care persistă în medie 10 ani înainte ca pacientul netratat să prezinte simptome clinice. În această perioadă de latență clinică, numărul de celule T-CD4+ scade treptat și pot apărea câteva semne și simptome. Cu toate acestea, replicarea virală acută poate fi detectată aproape întotdeauna prin măsurarea viremiei plasmatice și demonstrarea replicării virale în țesutul limfoid. La aproximativ 6-12 luni de la infectare, se realizează o stare de echilibru a viremiei plasmatice (numită „set-point viral") care este importantă în predicția evoluției ulterioare a infecției cu HIV; persoanele cu set-point viral scăzut la 6-12 luni după infectare vor evolua la SIDA mult mai lent comparativ cu cele al căror set-point viral este foarte înalt în același moment (Fig. 189-22, pag. 1524, în HPIM-18).

Infecția cu HIV avansată

La pacienții netratați sau la cei la care tratamentul nu a controlat replicarea virală (vezi în continuare), după o anumită perioadă de timp (frecvent ani), numărul de celule T-CD4+ scade sub nivelul critic (aproximativ 200/μL), pacienții devenind sensibili la infecții oportuniste. Un număr de celule T-CD4+ < 200/μL sau o infecție oportunistă definitorie pentru SIDA stabilește diagnosticul de SIDA. Controlul viremiei plasmatice prin tratament antiretroviral eficient, în special menținând încărcarea virală plasmatică în mod constant la < 50 de copii ARN per mililitru, chiar la indivizii cu număr scăzut de celule T-CD4+, a crescut semnificativ supraviețuirea la acești pacienți, inclusiv la cei la care numărul de celule T-CD4+ nu a crescut semnificativ ca rezultat al terapiei.

TULBURĂRI IMUNE ÎN INFECȚIA CU HIV

La pacienții infectați cu HIV, a fost descrisă o gamă largă de anomalii imune, determinând grade diferite de imunodeficiență. Acestea includ defecte atât calitative, cât și cantitative ale limfocitelor și defecte calitative ale funcției monocitelor/macrofagelor și a celulelor natural killer (NK). De asemenea, la indivizii infectați cu HIV, a fost observat fenomenul autoimun.

RĂSPUNSUL IMUN LA INFECȚIA CU HIV

Atât răspunsul imun umoral, cât și celular la HIV se dezvoltă la scurt timp după infecția primară (vezi Tabelul 189-6, pag. 1535 și Fig. 189-26, pag. 1536, în HPIM-18). Răspunsul umoral include anticorpi reactivi la HIV, cu activitate neautralizantă, ca și anticorpi care participă independent la citotoxicitatea celulară anticorp-dependentă (ADCC). Răspunsul imun celular include generația de limfocite CD4+ și CD8+ specifice HIV, ca și celule NK și mononucleare care mediază ADCC. De asemenea, limfocitele TCD8+ pot supresa replicarea virală a HIV într-o manieră necitolitică MHC-nerestricționată. Acest efect este mediat de factori solubili, cum sunt CC-chemokinele RANTES, MIP-1α și MIP 1β. În majoritatea cazurilor, răspunsul imunonatural la HIV este inadecvat.

Anticorpii neutralizați împotriva HIV nu sunt ușor generați la indivizi infectați; nu există date care să dovedească eradicarea virusului prin apariția naturală a răspunsului imun.

DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU HIV

Diagnosticul de laborator al infecției cu HIV depinde de demonstrarea prezenței anticorpilor anti-HIV și/sau detecția HIV sau a componentelor sale.

Testul screening standard pentru infecția cu HIV este detectarea anticorpilor anti-HIV folosind un test imunologic enzimatic (EIA). Acest test este foarte sensibil (> 99,5%) și destul de specific. Cele mai multe kituri EIA existente în prezent pe piață detectează anticorpii anti-HIV-1 și anti-HIV-2. Cel mai frecvent utilizat test pentru confirmarea infecției este Western blot, care detectează antigenele HIV cu greutăți moleculare specifice. Anticorpii anti-HIV încep să apară în circulație în 2 săptămâni după infectare, iar perioada de timp între infecția inițială și apariția anticorpilor detectabili este rareori > 3 luni. Antigenul HIV p24 poate fi măsurat utilizând testul de captură tip EIA. Nivelul plasmatic al antigenului p24 crește în primele săptămâni după infectare, înainte de apariția anticorpilor anti-HIV. Un ghid pentru utilizarea acestor teste serologice în diagnostocul infecției cu HIV este redat în Fig. 114-1.

Se pot face culturi din țesuturi, celule sangvine periferice sau plasmă, dar acestea se efectuează numai în laboratoare de cercetare. Materialul genetic al

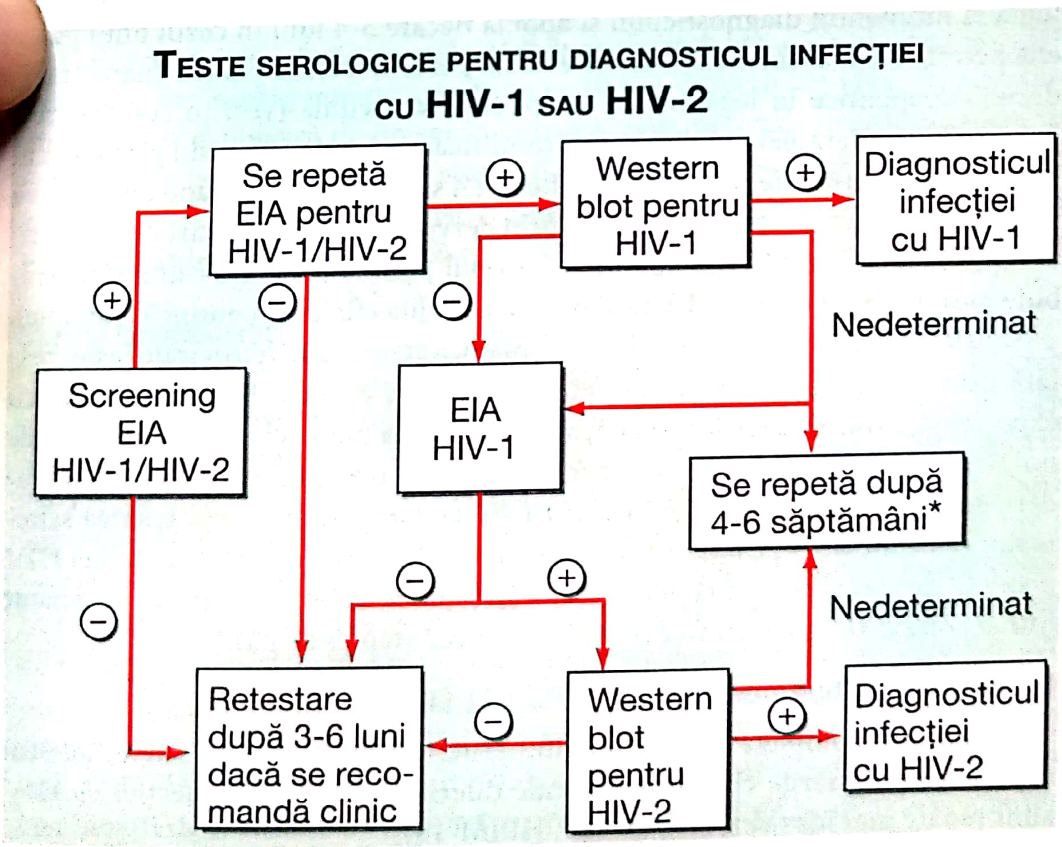


FIGURA 114-1 Algoritm de utilizare a testelor serologice pentru diagnosticul infecției cu HIV-1 și HIV-2. O reacție Western blot stabilă nedeterminată 4-6 săptămâni mai târziu face improbabilă infecția cu HIV. Totuși, testul trebuie repetat de două ori la trei luni interval pentru a exclude infecția cu HIV. Testele alternative includ evidențierea antigenului p24 sau a ARN-ului viral. EIA, test imunologic enzimatic.

HIV poate fi identificat prin PCR revers-transcriptază, bADN (*branched ADN*) sau NASBA (*nucleic acid sequence-based assay*). Acestea sunt utile la pacienţii cu EIA pozitiv sau nedeterminat şi Western blot nedeterminat. Aceste reacţii se pozitivează timpuriu în evoluţia infecţiei şi vor fi de obicei pozitive la pacienţii la care testele serologice sunt nesigure (de exemplu, la pacienţii cu hipogamaglobulinemie).

MONITORIZAREA DE LABORATOR A PACIENŢILOR INFECTAŢI CU HIV

Numărul de limfocite T-CD4+ şi nivelul plasmatic al ARN HIV sunt părţi importante ale evaluării de rutină şi ale monitorizării indivizilor cu HIV. Numărul de celule T-CD4+ este un indicator general acceptat al competenţei imunologice a pacientului infectat cu HIV şi există o relaţie strânsă între acesta şi manifestările clinice ale SIDA (Fig. 189-32, pag. 1541, în HPIM-18). Pacienţii cu celule T-CD4+ < 200/μL au risc înalt de infecţie cu *Pneumocystis jiroveci*. Dacă numărul scade la < 50/μL, pacienţii au risc de a prezenta infecţie cu CMV şi *Mycobacterium avium intracellulare*. Numărul de cellule T-CD4+ trebuie măsurat în momentul diagnosticului şi apoi la fiecare 3-6 luni. (Evaluarea poate fi făcută mai frecvent la pacienţii cu număr în scădere). Conform recomandărilor DHHS, celulele T-CD4+ la un nivel < 500/μL reprezintă o indicaţie clară de iniţiere a tratamentului antiretroviral. În timp ce numărul de celule T-CD4+ oferă informaţii despre statusul imunologic curent al pacientului, nivelul ARN-ului viral anticipează ce se va întâmpla cu numărul de celule T-CD4+ în viitorul apropiat. Măsurarea nivelului plasmatic al ARN HIV trebuie efectuată la momentul diagnosticului şi apoi la fiecare 3-4 luni în cazul unui pacient netratat. De asemenea, această evaluare este necesară pentru luarea unei decizii terapeutice în legătură cu terapia antiretrovirală (vezi în continuare). După iniţierea terapiei sau după orice modificare a acesteia, nivelul plasmatic al ARN-ului viral trebuie monitorizat la fiecare 4 săptămâni, până când eficacitatea regimului terapeutic este determinată prin dezvoltarea unei noi stări de echilibru al ARN HIV. În timpul tratamentului, nivelul plasmatic al ARN-ului viral trebuie monitorizat la fiecare 3-6 luni pentru a evalua eficienţa continuă a terapiei.

Sensibilitatea virusului la diferite medicamente antiretrovirale este testată prin evaluări genotipice sau fenotipice. Dacă este efectuată de medici cu experienţă, utilizarea testării rezistenţei în alegerea unor scheme antiretrovirale noi pentru pacienţii la care tratamentul pe care îl urmau a eşuat a dus la o scădere de aproximativ 0,5-log a încărcării virale comparativ cu eficacitatea schemelor selectate doar pe baza istoricului medicamentos. Testarea rezistenţei HIV poate fi, de asemenea, utilă pentru selectarea unei scheme iniţiale de tratament într-o zonă geografică cu frecvenţă înaltă a rezistenţei de bază.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INFECŢIEI CU HIV

O discuţie completă despre manifestările clinice depăşeşte scopul acestui capitol. Manifestările clinice majore ale diferitelor stadii ale infecţiei cu HIV sunt redate mai jos (Vezi şi Cap. 189, HPIM-18).

Sindromul HIV acut (retroviral)

Aproximativ 50-70% dintre indivizii infectaţi prezintă un sindrom acut ca urmare a infecţiei primare, la 3-6 săptămâni după aceasta. Manifestările clinice pot fi multiple (Tabel 114-1), durează 1-2 săptămâni şi se remit spontan, odată

TABELUL 114-1 CARACTERISTICI CLINICE ALE SINDROMULUI HIV ACUT

Generale	Neurologice
Febră	Meningită
Faringită	Encefalită
Limfadenopatie	Neuropatie periferică
Cefalee/dureri retroorbitale	Mielopatie
Artralgii/mialgii	Dermatologice
Letargie/stare generală alterată	Erupție maculopapulară eritematoasă
Anorexie/scădere în greutate	Ulcerații mucocutanate
Greață/vărsături/diaree	

Sursa: Conform B Tindall, DA Cooper: *AIDS* 5:1, 1991.

cu apariţia răspunsului imun la HIV şi scăderea viremiei plasmatice. Apoi, majoritatea pacienţilor intră în faza de latenţă clinică; unii însă prezintă o deteriorare rapid progresivă, imunologică şi clinică.

Infecția asimptomatică

Perioada dintre infectarea cu HIV şi apariţia bolii la pacienţii netrataţi variază mult, dar media este de aproximativ 10 ani. Infecţia cu HIV cu replicare virală activă evoluează de obicei în cursul acestei perioade asimptomatice, iar numărul de limfocite T-CD4+ scade. Rata progresiei bolii este corelată direct cu nivelul ARN-ului viral plasmatic. Pacienţii care au nivel crescut al ARN HIV evoluează la boală simptomatică mai rapid comparativ cu cei cu nivel scăzut.

Stadiul simptomatic

Simptomele pot apărea oricând în evoluţia infecţiei cu HIV. În general, spectrul bolii se modifică pe măsură ce numărul de limfocite T-CD4+ scade. Cele mai grave complicaţii ale infecţiei cu HIV apar când numărul de limfocite T-CD4+ < 200/μL. În general, spectrul clinic al infecţiei cu HIV este în continuă schimbare, deoarece pacienţii au o durată de viaţă mai lungă şi apar noi şi mai eficiente abordări pentru tratamentul şi profilaxia infecţiilor oportuniste. În plus, la pacienţii infectaţi cu HIV apar din ce în ce mai frecvent o varietate de probleme neurologice, cardiovasculare, renale, metabolice şi hepatice, care pot fi consecinţa directă a infecţiei. Elementul-cheie în tratarea complicaţiilor simptomatice ale infecţiei cu HIV, indiferent dacă este primară sau secundară, este acela de a obţine un control bun al replicării HIV prin utilizarea unei combinaţii de medicamente antiretrovirale cu măsuri de profilaxie primară şi secundară. Sindroamele clinice majore care apar în infecţia cu HIV simptomatică sunt următoarele:

- *Limfadenopatia generalizată persistentă*: adenopatie palpabilă în două sau mai multe sedii extrainghinale, care persistă > 3 luni, fără o altă explicaţie decât infecţia cu HIV. La majoritatea pacienţilor, boala va progresa.

- *Simptome constituţionale*: febră persistentă, cu durată peste o lună, scădere nejustificată în greutate de peste 10%, diaree cu durata mai mare de o lună în absenţa unei cauze evidente.
- *Tulburări neurologice*: cea mai frecventă este tulburarea neurocognitivă asociată HIV (HAND); alte complicaţii neurologice includ: infecţii oportuniste, limfom cerebral primar, sarcom Kaposi cerebral, meningită aseptică, mielopatie, nevrită periferică şi miopatie.
- *Infecţii secundare*: agenţii infecţioşi frecvent implicaţi sunt: *P. jiroveci* (pneumonie), CMV (corioretinită, colită, pneumonie, adrenalită), *Candida albicans* (candidoză bucală sau esofagiană), *M. avium intracellulare* (infecţie pulmonară sau diseminată), *Cryptococcus neoformans* (meningită, infecţie diseminată), *Toxoplasma gondii* (encefalită, tumoră intracerebrală), virus herpes simplex (leziuni mucocutanate grave, esofagită), *Cryptosporidium* spp. (diaree), *Isispora belli* (diaree), virus JC (leucoencefalopatie multifocală progresivă), patogeni bacterieni (pneumonie, sinuzită, infecţii cutanate).
- *Neoplasme secundare*: sarcom Kaposi (cutanat sau visceral, cu evoluţie mai galopantă decât la pacienţii neinfectaţi cu HIV), limfom (în principal, cu celule B, poate fi cerebral sau sistemic).
- *Alte afecţiuni*: pot apărea o multitudine de sindroame specifice de organ, fie ca manifestare primară a infecţiei cu HIV, fie ca o complicaţie a tratamentului. Bolile asociate frecvent cu îmbătrânirea apar, de asemenea, cu frecvenţă crescută la pacienţii infectaţi cu HIV.

TRATAMENT **Tratament Infecţia cu HIV (Vezi şi Cap. 189, HPIM-18)**

Principiile generale ale tratamentului includ consilierea, sprijinul psihosocial şi screeningul pentru infecţii şi alte afecţiuni, şi necesită cunoştinţe cuprinzătoare despre procesul bolii asociate cu HIV.

TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ (VEZI Tabelul 114-2) Fundamentul tratamentului medical al infecţiei cu HIV este terapia antiretrovirală combinată (sau ARTc). Supresia replicării HIV este o componentă importantă în prelungirea vieţii ca şi în îmbunătăţirea calităţii vieţii pacientului infectat cu HIV. Cu toate acestea, câteva întrebări importante legate de tratamentul infecţiei cu HIV nu au încă un răspuns definitiv; de exemplu, întrebări despre momentul iniţierii ART, care este cea mai bună schemă ARTc, când trebuie modificată schema şi care dintre medicamentele utilizate trebuie schimbate. Medicamentele care sunt aprobate în prezent pentru administrare sunt listate în Tabelul 114-2. Aceste medicamente sunt clasificate în 4 categorii: inhibitorii revers-transcriptazei virale, inhibitori ai proteazei virale, inhibitori de intrare şi inhibitori ai integrazei virale. Există numeroase interacţiuni între medicamente de care trebuie să se ţină seama când se utilizează aceste medicamente.

Analogi nucleozidici/nucleotidici Aceşti agenţi acţionează ca finalizatori de lanţ ADN în timpul revers-transcripţiei ARN-ului viral la ADN proviral şi trebuie utilizaţi în combinaţie cu alt medicament antiretroviral, de obicei

TABELUL 114-2 MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV

Medicament	Status	Indicații	Doza în combinație	Date de suport	Toxicitate
Inhibitori nucleozidici sau nucleotidici de revers-transcriptază					
Zidovudină (AZT, azidotimidină, Retrovir, 3'azido-3'-deoxitimidină)	Autorizată	Tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale	200 mg la 8 ore sau 300 mg/zi	19 versus 1 deces în trialuri placebo-controlate, efectuate pe 281 de pacienți cu SIDA sau ARC. Evoluția către SIDA a scăzut la pacienții cu limfocite T-CD4+ < 500/µL, *n* = 2051	Anemie, granulocitopenie, miopatie, acidoză lactică, hepatomegalie cu steatoză, cefalee, greață
		Profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV		La gravidele care au un număr de limfocite T ≥ 200/µL, AZT p.o., începând cu săptămâna 14-34 de gestație, plus medicament i.v. pe parcursul travaliului și al nașterii plus AZT p.o. la nou-născutul până la 6 săptămâni scade transmiterea HIV cu 67,5% (de la 25,5% la 8,3%), *n* = 363	
Lamivudină (Epivir, 2'3'-dideoxi-3'-tiacitidină	Autorizată	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	150 mg x 2/zi 300 mg/zi	Superioară monoterapiei cu AZT cu respectarea modificării numărului T-CD4+ la 495 de pacienți care au fost tratați inițial cu zidovudină și la 477 de pacienți la care s-a experimentat zidovudina. În general, numărul de limfocite T-CD4+ pentru grupul tratat cu zidovudină a fost la nivel bazal 24 de săptămâni, în timp ce, la grupul tratat cu zidovudină plus lamivudină, s-a observat o creștere de 10-50 de celule/µL peste nivelul bazal. La 54% dintre pacienți s-a constatat o scădere in evoluția spre SIDA/decese în comparație cu monoterapia cu AZT.	Hepatotoxicitate

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 114-2 MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV (CONTINUARE)

Medicament	Status	Indicații	Doza în combinație	Date de suport	Toxicitate
Inhibitori nucleozidici sau nucleotidici de revers-transcriptază (Continuare)					
Emtricitabină (FTC, Emtriva)	Autorizată	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	200 mg/zi	Comparabil cu d4T asociat cu ddI și efavirenz la 571 de pacienți care nu au mai primit tratament. Similar cu 3TC în combinație cu AZT sau d4T + NNRT1 sau PI la 440 de pacienți care se simt bine cel puțin 12 săptămâni pe o schemă cu 3TC.	Hepatotoxicitate
Abacavir (Ziagen)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	300 mg x 2/zi	Abacavir + AZT + 3TC echivalent cu indinavir + AZT + 3TC în ceea ce privește supresia încărcării virale (aproximativ 60% în fiecare grup cu < 400 de copii ARN HIV/mL de plasmă) și creșterea numărului de T-CD4+ (aproximativ 100/μL în fiecare grup) la 24 de săptămâni	Reacție de hipersensibilitate (poate fi fatală), febră, erupții, greață, vărsături, stare de rău sau de oboseală, scăderea apetitului
Tenofovir	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV când este indicat tratamentul	300 mg/zi	Reducerea cu aproximativ 0,6 log a nivelului ARN HIV-1 atunci când este adăugat la tratamentul de fond la pacienții tratați anterior	Potențial pentru toxicitate renală
Inhibitori nenucleozidici de revers-transcriptază					
Nevirapină (Viramune)	Autorizată	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV progresive	200 mg/zi x 14 zile, apoi 200 mg/zi	Creșterea numărului de limfocite T-CD4+, scăderea nivelului ARN viral, când este utilizată în combinație cu nucleozide	Erupții cutanate, hepatotoxicitate

Efavirenz (Sustiva)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	600 mg, seara la culcare	Efavirenz + AZT + 3TC comparabil cu indinavir + AZT + 3TC în ceea ce privește supresia încărcării virale (un procent mai ridicat al grupului, efavirenz realizând o încărcătură virală < 50 de copii/mL; totuși, rata de întrerupere a tratamentului în grupul indinavir a fost neașteptat de înaltă, reprezentând cauza celor mai multe „eșecuri“ de tratament); numărul de CD4+ a crescut (aproximativ 140/μL în fiecare grup) la 24 de săptamâni.	Erupții cutanate, disforieteste funcționale hepatice crescute, somnolență, vise anormale, depresie
Etravirin (Intelence)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților adulți care au primit tratament, pentru care există dovezi de replicare virală și tulpini HIV-1 rezistente la un inhibitor NNRTI și la alți agenți antiretrovirali	200 mg x 2/zi	La 24 de săptămâni, la pacienții care au primit tratament cu 1 sau mai multe mutații NNRTI sau 3 sau mai multe mutații PI la screening, 74% dintre cei care luau etravirin + tratament de fond au avut nivel al HIV < 400 de copii/mL, în comparație cu 51,5% dintre pacienții cu tratament de fond + placebo. Toți subiecții au primit darunavir/ritonavir ca parte a tratamentului de fond. Numărul de limfocite T-CD4+ a crescut cu 81 de celule/mL în brațul cu etravirin și cu 64 de celule/mL în brațul cu placebo.	Erupții cutanate

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 114-2 MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV (CONTINUARE)

Medicament	Status	Indicații	Doza în combinație	Date de suport	Toxicitate
Inhibitori de protează					
Fosamprenavir (Lexiva)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	1 400 mg x 2/zi sau 700 mg + 100 mg ritonavir x 2/zi sau 1 400 mg + 200 mg ritonavir zilnic	La pacienții care nu au primit tratament anterior, amprenavir + AZT + 3TC superior combinației AZT + 3TC în ceea ce privește supresia încărcării virale (53% versus 11% cu < 400 copii ARN HIV per mililitru de plasmă la 24 de săptămâni). Răspuns similar între cele două grupuri în ceea ce privește limfocitele T CD4+. La pacienții care au primit anterior tratament, amprenavir + NRTI similar indinavirului + NRTI în ceea ce privește supresia încărcării virale (43% versus 53% cu < 400 copii ARN HIV per mililitru de plasma la 24 de săptămâni). Răspuns superior la grupul indinavir + NNRTI în ceea ce privește limfocitele T CD4+.	Greață, vărsături, diaree, erupții, parestezii orale, teste funcționale hepatice anormale, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii lipidice, cefalee, nefrolitiază
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	400 mg/100 mg x 2/zi	În tratamentul pacienților care nu au mai primit anterior terapie, combinația lopinavir/ritonavir + d4T + 3TC este superioară nelfinavir + d4T + 3TC în ceea ce privește supresia încărcării virale (79% versus 64% cu < 400 copii ARN HIV per mililitru de plasmă la 24 de săptămâni). Numărul de limfocite T CD4+ crește în ambele grupuri.	Diaree, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii lipidice
Atazanavir (Reyataz)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	400 mg/zi 300 mg zilnic + ritonavir 100 mg zilnic când se administrează în combinație cu efavirenz	Comparabil cu efavirenz când se administrează în combinație cu AZT + 3TC, într-un studiu efectuat pe 810 pacienți care nu au primit anterior tratament. Comparabil cu nelfinavirul când se administrează în combinație cu d4T + 3TC, într-un studiu efectuat pe 467 de pacienți care nu au primit anterior tratament.	Hiperbilirubinemie, prelungirea PR, greață, varsături, hiperglicemie, redistribuirea țesutului adipos.

Darunavir (Prezista)	Autorizat	În combinație cu ritonavir 100 mg pentru adulții care au primit tratament anterior	600 mg + 100 mg ritonavir x 2/zi, la masă	La 24 de săptămâni, pacienții cu expunere extinsă anterioară la antiretrovirale tratați cu o combinație nouă incluzând darunavir au avut o modificare –1,89-log în nivelul ARN-ului viral și o creștere cu 92 de limfocite T CD4+ în comparație cu –0,48-log și 17 celule în brațul de control,	Diaree, greață, cefalee
Inhibitori de intrare (de fuziune)					
Maraviroc (Selzentry)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților infectați, tratați anterior cu HIV-1 CCR5-tropic, rezistent la mai mulți agenți antiretrovirali	150-600 mg x 2/zi, în funcție de medicația administrată concomitant (vezi textul)	La 24 de săptămâni, dintre 635 de pacienți cu virus tropic CCR5 și ARN HIV > 5 000 de copii/mL, în pofida unui tratament anterior de 6 luni cu cel puțin un agent de la 3 din cele 4 clase de medicamente antiretrovirale, 61% dintre cei randomizați cu maraviroc au ajuns la un nivel al ARN viral < 400 de copii/mL comparativ cu cei care au primit placebo	Hepatotoxicitate, nazofaringită, febră, tuse, erupții cutanate, dureri abdominale, amețeli, simptome musculo-scheletice
Inhibitori de integrază					
Raltegravir (Isentress)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la pacienții tratați anterior cu dovezi că replicarea HIV-1 continuă	400 mg x 2/zi	La 24 de săptămâni, dintre 436 de pacienți cu rezistență la trei clase de medicamente, 76% dintre pacienții randomizați care au primit raltegravir au prezentat un nivel al ARN HIV < 400 de copii/mL în comparație cu 41% dintre pacienții randomizați să primească placebo	Greață, erupții cutanate

Abrevieri: ARC, complex legat de SIDA; NNRTI, inhibitori nenucleozidici de revers-transcriptază.

cu un alt analog nucleozidic/nucleotidic și un inhibitor nenucleozidic al revers-transcriptazei sau un inhibitor proteazic (vezi în continuare).

Inhibitori nenucleozidici ai revers-transcriptazei Aceste medicamente interferează cu funcția revers-transcriptazei HIV-1 prin legarea în regiuni din afara situsului activ, determinând modificări conformaționale ale enzimei pe care o inactivează. Aceste medicamente sunt foarte puternice, totuși, când sunt administrate ca monoterapie, ele determină apariția rapidă de mutanți rezistenți la medicamente. În prezent, sunt disponibili pentru utilizare clinică cinci membri ai acestei clase: *nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravirină* și *rilpivirine*. Aceste medicamente sunt autorizate pentru utilizare în combinație cu alte antiretrovirale.

Inhibitori de protează Aceste medicamente sunt puternici inhibitori selectivi ai proteazei HIV-1 și sunt active în concentrații nanomolare. Din păcate, ca și în cazul inhibitorilor nenucleozidici de revers-transcriptază, potența lor este însoțită de apariția rapidă a izolatelor rezistente când sunt utilizate ca monoterapie. De aceea, inhibitorii de protează trebuie utilizați doar în combinație cu alte retrovirale.

Inhibitorii intrării HIV Aceste medicamente interferează cu legarea HIV la receptorul său sau la coreceptor, sau cu procesul de fuziune. O varietate de molecule mici care se leagă de coreceptorul HIV-1 fac în prezent obiectul unor studii clinice. Primele medicamente din această clasă pentru autorizare sunt: inhibitorul de fuziune *enfuvirtid* și inhibitorul de intrare *maraviroc*.

Inhibitorii integrazei HIV Aceste medicamente interferează cu integrarea ADN-ului proviral în genomul celulei gazdă. Primul agent din această clasă, *raltegravirul*, a fost autorizat în anul 2007 pentru utilizare la pacienții tratați anterior.

ALEGEREA STRATEGIEI TERAPEUTICE ANTIRETROVIRALE Numărul mare de agenți antiretrovirali disponibili face din terapia antiretrovirală unul dintre cele mai controversate subiecte în abordarea pacienților infectați cu HIV.

Principiile terapiei infecției cu HIV au fost formulate de o comisie de experți sponsorizată de U.S. Department of Health and Human Services (Tabel 114-3). Deciziile de tratament trebuie să țină cont de faptul că se tratează infecția cronică, iar eradicarea completă a infecției cu HIV nu a fost obținută cu ARTc disponibile în prezent. De aceea, decizia terapeutică trebuie să cântărească foarte bine beneficiile și riscurile. În prezent, un mod rezonabil de acțiune este de a iniția tratamentul antiretroviral la orice persoană cu sindrom HIV acut, la pacienții cu boală simptomatică, pacienții cu semne de afectare renală, pacienții cu infecție asimptomatică și număr de limfocite T-CD4+ < 500/μL și la pacienții cu hepatită B care au indicație de tratament pentru a evita apariția de tulpini HIV rezistente. În plus, unii specialiști recomandă o schemă de tratament de 4 săptămâni pentru persoanele neinfectate imediat după o expunere cu risc înalt la HIV (vezi în continuare). Alți specialiști recomandă tratarea tuturor pacienților infectați cu HIV cu ARTc în timp ce se așteaptă rezultatele trialurilor randomizate, controlate.

TABELUL 114-3 PRINCIPIILE DE TRATAMENT AL INFECȚIEI CU HIV
1. Replicarea HIV în curs de desfășurare determină afectarea sistemului imunitar și progresia la SIDA
2. Nivelul plasmatic al ARN-ului viral indică mărimea replicării HIV și rata de distrugere a limfocitelor T-CD4+. Numărul limfocitelor T-CD4+ indică nivelul curent al competenței sistemului imunitar.
3. Viteza de progresie a bolii diferă de la pacient la pacient, iar decizia terapeutică trebuie individualizată pe baza nivelului plasmatic al ARN-ului viral și al numărului de limfocite T-CD4+.
4. Inhibarea maximă a replicării virale este scopul tratamentului; cu cât inhibarea este mai mare, cu atât scade probabilitatea de apariție a cvasispeciilor rezistente la medicamente.
5. Cele mai eficiente strategii terapeutice implică inițierea simultană a combinațiilor de medicamente anti-HIV eficace cu care pacientul nu a fost tratat anterior și care nu au rezistență încrucișată cu agenții retrovirali pe care pacientul i-a primit deja.
6. Medicamentele antiretrovirale în combinație se utilizează în funcție de schema de administrare optimă.
7. Numărul medicamentelor disponibile este limitat. Orice decizie de tratament antiretroviral are un impact pe termen lung asupra opțiunilor viitoare pentru pacient.
8. Femeile trebuie să primească tratamentul antiretroviral optim indiferent dacă sunt gravide sau nu.
9. Aceleași principii se aplică pentru copii și adulți. Tratamentul copiilor infectați cu HIV implică atât considerații farmacologice, virusologice, cât și imunologice unice.
10. Complianța este o parte importantă a asigurării efectului maxim al tratamentului aplicat. Cu cât este mai simplă schema de tratament, cu atât este mai ușor pentru pacient să fie compliant.

Sursă: modificat după *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS, și the Henry J. Kaiser Family Foundation.

Când se ia decizia de inițiere a tratamentului, medicul trebuie să hotărască ce medicamente va administra pacientului. Cele mai comune două opțiuni pentru terapia inițială, aplicate în prezent sunt: (1) doi analogi nuclezoidici/nucleotidici (de obicei, tenofovir sau abacavir și lamivudine sau emtricitabină), combinate cu un inhibitor proteazic; sau (2) doi analogi nucleozidici/nucleotidici și un inhibitor nenucleozidic de revers-transcriptază. În prezent, nu există date clare pe care să se bazeze deosebirea între aceste două abordări. După inițierea terapiei, se așteaptă o reducere de 1-log (de zece ori) a nivelului ARN-ului HIV, într-o perioadă de 1-2 luni; la o scădere a nivelului plasmatic al ARN-ului viral la < 50 de copii/mL și o creștere a numărului de limfocite T-CD4+ de 100-150/μL în primul an. Eșecul obținerii și apoi al menținerii unui nivel al ARN-ului viral

TABELUL 114-4 INDICAȚII PENTRU MODIFICAREA TERAPIEI ANTIRETROVIRALE LA PACIENȚII INFECTAȚI CU HIV[a]

O scădere de cel puțin 1-log a nivelului plasmatic al ARN-ului HIV în 4 săptămâni de la inițierea tratamentului
O creștere reproductibilă semnificativă (de trei ori sau mai mult) de la nivelul plasmatic minim al ARN-ului viral care nu se poate atribui infecției intercurente, vaccinării sau metodologiei de testare
Scăderea persistentă a numărului de limfocite T-CD4+
Deteriorarea stării generale
Efecte secundare

[a] În general, o modificare trebuie să implice inițierea unui tratament cu minim 2 medicamente considerate a fi eficiente pentru pacientul respectiv, cu excepția cazului în care schimbarea tratamentului este impusă de toxicitatea medicamentului, când este suficientă o singură substituție.
Sursă: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPHS.

la < 50 copii/mL este un indicator pentru schimbarea terapiei. Alte motive de modificare a terapiei sunt redate în Tabelul 114-4. Când tratamentul se modifică din cauza eşecului tratamentului, este important să se încerce o schemă cu cel puţin două medicamente noi. În cazul pacienţilor la care tratamentul trebuie modificat din cauza efectelor secundare ale medicamentelor, este necesară înlocuirea simplă a unui medicament.

Tratamentul infecțiilor secundare și al neoplasmelor Este specific pentru fiecare infecţie sau neoplasm (vezi Cap. 189, în HPIM-18).

Profilaxia infecțiilor secundare

(Vezi şi Tabelul 189-10, pag. 1544-1546, în HPIM-18)

Profilaxia primară este în mod clar indicată pentru pneumonia cu *P. jiroveci* (în special când numărul de limfocite T-CD4+ scade la < 200/μL), infecţia cu complexul *M. avium*, la pacienţi cu număr de limfocite T-CD4+ < 50/μL, şi infecţii cu *M. tuberculosis* la pacienţii cu PPD pozitiv şi anergie dacă prezintă risc crescut de TBC. Vaccinarea cu vaccin antigripal sau antipneumococic (vaccin polizaharidic) se recomandă, în general, pentru toţi pacienţii; poate fi nevoie de repetarea vaccinului la pacienţii cu limfocite T-CD4+ < 200/μL al căror număr creşte la > 200/μL (Tabel 189-10, pag. 1544-1546, în HPIM-18). Profilaxia secundară, când este disponibilă, se recomandă pentru fiecare infecţie virtuală pe care o poate prezenta pacientul infectat cu HIV, până când acesta se recuperează din punc de vedere imunologic.

■ HIV ŞI LUCRĂTORII DIN DOMENIUL SANITAR

Există un risc mic, dar clar, ca un lucrător medical să se infecteze cu HIV ca urmare a unei înţepături cu acul de seringă, a expunerii largi de mucoase, a expunerii unor plăgi deschise la secreţii sau produse de sânge infectate cu HIV. Riscul de transmitere a HIV după înţeparea pielii cu un obiect contaminat cu sânge de la o persoană cu infecţie HIV cunoscută este de aproximativ 0,3%,

comparativ cu riscul de hepatită B, care este de 20-30% în cazul unui incident similar. Profilaxia postexpunere pare să fie eficientă în scăderea probabilității de infectare prin expunerea accidentală a lucrătorilor din domeniul sanitar. Un grup de lucru al U.S. Public Health Service recomandă începerea chimioprofilaxiei cât mai repede posibil după expunerea ocupațională. Cu toate că schemele de tratament profilactic rămân un subiect de dezbatere, U.S. Public Health Service recomandă: (1) o combinație de doi inhibitori analogi nucleozidici de revers-transcriptază administrată 4 săptămâni pentru expunerea de rutină, sau (2) o combinație de doi inhibitori analogi nucleozidici de revers-transcriptază, plus un al treilea medicament, administrată 4 săptămâni pentru expunerile cu risc înalt sau alte tipuri de expuneri complicate. Majoritatea medicilor administrează această ultimă schemă în toate cazurile în care se ia decizia de tratament. Indiferent de schema folosită, tratamentul trebuie inițiat cât mai curând după expunere.

Profilaxia expunerii este cea mai bună strategie și include urmarea precauțiilor universale și mânuirea adecvată a potențialelor obiecte contaminate.

Transmiterea TBC este un alt risc potențial pentru toți lucrătorii din domeniul sanitar, inclusiv cei care lucrează cu pacienți infectați cu HIV. Fiecare lucrător trebuie să-și cunoască statusul PPD, care trebuie verificat anual.

VACCINURI

Un studiu clinic recent desfășurat în Thailanda a demonstrat existența unei protecții moderate (eficiență 31%) împotriva infectării cu HIV. Dar acest grad modest de eficacitate nu justifică implementarea vaccinării; investigațiile active continuă în urmărirea obținerii unui vaccin anti-HIV sigur și eficient.

PROFILAXIE

Educația, consilierea și modificarea comportamentului, ca și folosirea corectă a prezervativelor în situațiile cu risc reprezintă bazele fundamentale ale eforturilor de prevenire. Evitarea împrumutării acelor de către cei care folosesc droguri injectabile este esențială. Dacă este posibil, mamele HIV-pozitive nu trebuie să-și alăpteze copilul, deoarece virusul poate fi transmis la copil pe această cale. În societățile în care întreruperea alăptării la sân nu este posibilă, tratamentul mamei reduce mult șansele de transmitere. Studii recente au demonstrat rolul important al circumciziei, recomandată medical la bărbații adulți, în prevenirea infecției HIV transmisă pe cale heterosexuală. În plus, gelurile vaginale, care conțin substanțe antiretrovirale, ca și profilaxia preexpunere la homosexuali sau la bărbații și femeile cu comportament riscant s-au dovedit proceduri eficiente de prevenție când schemele de tratament sunt respectate. În sfârșit, tratamentul partenerului infectat cu HIV în cuplurile heterosexuale discordante s-a dovedit foarte eficient în prevenirea transmiterii HIV la partenerul neinfectat.

Pentru mai multe informații, vezi Fauci A.S., Lane H.C.: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders, cap. 189, pag. 1506, în HPIM-18.

CAPITOLUL 115
Infestațiile fungice

CONSIDERAȚII GENERALE

- Drojdiile (de exemplu, *Candida, Cryptococcus*) pot să apară microscopic ca forme rotunjite, înmugurite; mucegaiurile (de exemplu, *Aspergillus, Rhizopus*) apar ca forme filamentoase (hife), iar fungii dimorfici (de exemplu, *Histoplasma*) sunt sferici în țesuturi, dar cresc ca mucegaiuri în mediul exterior.
  - Fungii *endemici* (de exemplu, *Coccidioides*) nu fac parte din flora microbiană normală a omului și infestează gazda pe cale inhalatorie.
  - Fungii *oportuniști* (de exemplu, *Candida și Aspergillus*) invadează gazda din localizările normale de colonizare (de exemplu, mucoase sau tractul GI).
- Diagnosticul definitiv al oricărei infestații fungice necesită identificarea histopatologică a agentului patogen care a invadat țesutul și dovada răspunsului inflamator care însoțește infestația.

AGENȚII ANTIFUNGICI

Amfotericina B (AmB)

AmB este un agent antifungic cu spectru larg de acțiune, dar cu o toxicitate semnificativă, efectele sale secundare incluzând nefrotoxicitate, febră, frisoane și greață.

- AmB are activitate fungicidă și este disponibil doar pentru administrare parenterală.
- Formulele lipidice nu prezintă nefrotoxicitate și reacții la perfuzie; însă rămâne de stabilit dacă există diferențe semnificative în ceea ce privește eficiența între forma deoxicolat și formulele lipidice.

Azolii

Acești compuși acționează prin inhibarea sintezei ergosterolului în peretele celular fungic, având o activitate fungistatică. Azolii au o activitate nefrotoxică redusă sau absentă și sunt disponibili în preparate cu administrare per os.

- *Fluconazolul*: poate fi administrat per os sau intravenous, are un timp de înjumătățire lung și pentrează în majoritatea lichidelor corpului, inclusiv în lichidul ocular și LCR.
  - Toxicitatea este minimă, putând include hepatotoxicitate (de obicei, reversibilă) și – la doze mari – alopecie, slăbiciune musculară, gură uscată și gust metallic.
  - Fluconazolul se administrează în meningita coccidioidală și în cea criptococică, în candidoză, dar este ineficient în aspergiloză sau mucormicoză.
  - Este eficient ca profilaxie antifungică la pacienții cu transplant de măduvă hematogenă sau hepatic cu risc înalt.
- *Voriconazolul*: disponibil în formule cu administrare per os sau i.v., voriconazolul este medicamentul de elecție în aspergiloză și are un spectru de acțiune mai larg decât fluconazolul împotriva speciilor de *Candida* (*C. glabrata* și *C. krusei*). De asemenea, este activ pe *Scedosporium* și *Fusarium*.
  - Dezavantajele voriconazolului (comparativ cu fluconazolul) include: interacțiuni medicamentoase multiple, hepatotoxicitate, erupții cutanate

(inclusiv fotosensibilitate), tulburări de vedere şî necesitatea monitorizării nivelurilor medicamentului.

- Deoarece este monitorizat complet la nivelul ficatului, este necesară ajustarea dozelor în cazul insuficienței hepatice. În insuficiența renală nu este necesară această ajustare, dar formulele parenterale nu se administrează la pacienții cu insuficiență renală severă, având în vedere prezența ciclodextrinei.

- *Itraconazolul*: disponibil în formule cu administrare per os sau i.v., itraconazolul este medicamentul de elecţie în blastomicoza şî histoplasmoza uşoare şi moderate. Este aprobat de Food and Drug Administration (FDA) pentru administrarea la pacienţii neutropenici febrili. Dezavantajele itraconazolului includ: penetrarea scăzută în LCR, utilizarea ciclodextrinei atât în preparatele orale, cât şi în cele i.v., absorbția variabilă a medicamentului ambalat în capsule şi necesitatea monitorizării nivelurilor sangvine la pacienţii cărora li se administrează capsule pentru micoze diseminate.
- *Posaconazolul*: aprobat pentru profilaxia aspergilozei şi a candidozei la pacienţii imunocompromişi cu risc înalt, posaconazolul este eficient şi împotriva speciilor de *Candida* rezistente la fluconazol; poate fi util şi ca terapie de salvare în unele infestaţii fungice.

Echinocandinele

Echinocandinele, care includ caspofungin, anidulafungin şi micafungin, acționează prin inhibarea ß-1,3-glucan sintetazei, care este necesară sintezei peretelui celular fungic. Aceşti agenţi sunt consideraţi fungicizi pentru *Candida* şi fungistatici pentru Aspergillus.

- Aflaţi printer cei mai siguri agenţi antifungici, echinocandinele au o activitate fungicidă cu spectru larg împotriva tuturor speciilor de *Candida*, iar caspofunginul este util ca terapie de salvare în aspergiloză.
- Dacă anidulafunginul sau micafunginul sunt utilizate în combinaţie cu ciclosporina, nu este necesară ajustarea dozelor niciunuia dintre medicamente.

Flucitozina

Flucitozina are o penetrare foarte bună în LCR, dar dezvoltarea rezistenţei a făcut ca acest medicament să fie utilizat aproape întotdeauna în combinaţie cu AmB (de exemplu, pentru meningita criptococică). Efectul secundar cel mai important este supresia măduvei hematopoietice.

Griseofulvina şi terbinafina

Griseofulvina este un medicament util în tratamentul anumitor tipuri de dermatofiţii; terbinafina este eficientă în tratamentul onicomicozei şi al dermatofiţiilor, fiind la fel de eficientă ca itraconazolul.

Agenţi topici

Multe clase de medicamente sunt utilizate pentru tratamentul topic al infestaţiilor fungice cutanate comune: azoli (de exemplu, clotrimazol, miconazol), agenţi polienici (de exemplu, nystatin) şi alte clase (de exemplu, ciclopirox olamină, terbinafină).

CANDIDOZA

Microbiologie şi epidemiologie

Candida este un fung de dimensiuni mici, cu perete subţire, ovoidal, care se reproduce prin înmugurire şi care apare în ţesuturi sub trei forme: blastospori, pseudohife şi hife.

- *Candida* este ubicuitară în natură și populează tractul GI, tractul genital la femeie și pielea. Diseminarea se produce de pe suprafața colonizată cu un număr mare de microorganisme (ca rezultat al supresiei bacteriene prin administrarea de medicamente antibacteriene) în fluxul sangvin.
- *Candida albicans* este cel mai frecvent agent etiologic al candidozei, dar speciile non-*albicans* (de exemplu, *C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis)* cauzează în prezent aproximativ 50% dintre toate cazurile de candidemie și candidoză diseminată.
  - Speciile de *Candida* reprezintă a patra cea mai frecventă hemocultură izolată la pacienții spitalizați în SUA.
  - Pacienții cu sistem imunitar compromis, cei cu catetere, cu arsuri grave și nou-născuții cu greutate mică la naștere au risc crescut pentru diseminare hematogenă.

Manifestări clinice

Severitatea candidozelor variază de la forme ușoare până la forme care pun viața pacientului în pericol, cu infestarea organelor profunde, aflate la polul cel mai sever al spectrului.

- *Candidoza mucocutanată*: *candidoza orală* se caracterizează prin placarde albe, aderente, nedureroase, discrete sau confluente la nivelul cavității bucale, al limbii sau al esofagului.
  - *Candidoza vulvovaginală* produce prurit, durere și o secreție vaginală care conține flocoane albe.
  - Alte infestații cutanate includ: paronichia, balanita și intertrigo (iritație eritematoasă cu pustule la nivelul pliurilor pielii).
  - *Candidoza mucocutanată cronică* este o infestație eterogenă a părului, a unghiilor, a pielii și a mucoaselor, în pofida terapiei, și se asociază cu un sistem imunitar disfuncțional.
- *Candidozele invazive profunde*: aceste infestații sunt cel mai frecvent produse prin însămânțarea hematogenă a organelor în timpul candidemiei, dar se pot produce și prin contiguitate, în urma distrugerii barierelor anatomice normale (de exemplu, infestație renală asociată unui cateter urinar).
  - Aproape orice organ poate fi infestat, dar creierul, corioretina, inima și rinichii sunt cel mai frecvent afectați. Cu excepția pacienților neutropenici, ficatul și splina sunt cel mai rar afectate.
  - La nivelul pielii, pot apărea leziuni macronodulare.
  - Infestarea corioretinei sau a tegumentului reprezintă un factor predictor pentru formarea de abcese în organele profunde prin însămânțare hematogenă generalizată.

Diagnostic

Aspectul cel mai provocator al diagnosticului este de a determina care dintre pacienți au boală diseminată hematogen; identificarea *Candidei* în spută, urină sau catetere peritoneale reflectă mai degrabă colonizarea decât infestarea profundă.

- Diagnosticul de candidoză se stabilește prin vizualizarea pseudohifelor sau a hifelor în prezența inflamației pe probe clinice adecvate.
- Testul cu ß-glucan are valoare predictivă negativă de aproximativ 90% și ajută la excluderea bolii disseminate.

TRATAMENT Candidoza

- *Candidoza mucocutanată*: azolii sunt medicamentele de elecție, iar nistatinul reprezintă o alternativă.
  - Când este posibil, se pot aplica agenți topici.
  - Tratamentul oral se recomandă în candidoza vulvovaginală (fluconazol, 150 mg p.o., doză unică) și esofagiană (fluconazole, 100-200 mg/zi, sau itraconazol, 200 mg/zi).
- *Candidemia și suspiciunea de candidoză diseminată*: toți pacienții cu candidemie trebuie tratați cu un agent antifungic sistemic cel puțin 2 săptamâni după ultima cultură pozitivă.
  - Sunt eficiente AmB în formule lipidice, echinocandinele și fluconazolul sau voriconazolul; niciunul dintre acești agenți nu este superior celorlalți.
  - Alegerea medicamentului antifungic depinde de profilul epidemiologic local și de sensibilitate.
  - Pacienții neutropenici sau instabili hemodinamic trebuie tratați cu un antifungic cu spectru larg (de exemplu, AmB, echinocandine) până la identificarea agentului patogen și evaluarea răspunsului clinic.
  - Fluconazolul este preferat pentru pacienții non-neutropenici sau stabili hemodinamic, când rezistența la azoli nu este considerată posibilă.
  - Când este posibil, materialele străine (de exemplu, catetere) trebuie îndepărtate sau înlocuite.
  - Toți pacienții cu candidemie trebuie să fie examinați de medicul oftalmolog din cauza ratei crescute a endoftalmitei candidozice, care poate impune vitrectomie parțială.
  - Endocardita candidozică se tratează cu antifungice administrate pe termen lung și înlocuirea valvei afectate (vezi Cap. 89).
  - Meningita candidozică este adeseori tratată cu un polien plus flucitozina.
  - Tratamentul eficient al candidozei asociate cu un dispozitiv de protezare (de exemplu, o articulație artificială) constă aproape în toate cazurile în îndepărtarea materialului infestat urmată de tratament antifungic pe termen lung.

Profilaxie

Primitorii unui transplant alogen de celule stem sau de ficat primesc în mod tipic profilaxie cu fluconazole (400 mg/zi). Unii specialiști recomandă profilaxie antifungică și pentru pacienții cu neutropenie.

ASPERGILOZA

Microbiologie și epidemiologie

Aspergillus este un mucegai cu hife septate care se ramifică la un unghi de 45^0 și are un mare număr de conidii (spori). Toate speciile de *Aspergillus* sunt ubicuitare și în mod tipic se dezvoltă pe vegetale în descompunere și în așternuturile de pat. *Aspergillus fumigatus* este responsabil de cele mai multe cazuri de aspergiloză invazivă, de aproape toate cazurile de aspergiloză cronică și de majoritatea sindroamelor alergice.

- Inhalarea de spori este frecventă; doar o expunere intensă cauzează boala la o persoană sănătoasă, imunocompetentă.
- Factorii principali de risc pentru aspergiloza invazivă sunt neutropenia gravă și administrarea de corticosteroizi.
- Pacienții cu aspergiloză pulmonară cronică au un spetru larg de boli pulmonare preexistente (de exemplu, tuberculoză, sarcoidoză).

Manifestări clinice

Peste 80% dintre cazurile de boală invazivă implică plămânii; la pacienții cu sistem imunitar compromis semnificativ, poate fi implicat orice organ.

- *Aspergiloza pulmonară invazivă*: pacienții pot fi asimptomatici sau pot prezenta febră, tuse, disconfort toracic, hemoptizie și dispnee.
  - Formele acute și subacute au o evoluție de sub o lună și, respectiv, 1-3 luni.
  - Diagnosticul timpuriu necesită un grad mare de suspiciune, screening pentru antigene circulante (în leucemie) și CT toracic de urgență.
- *Sinuzita invazivă*: pacienții prezintă febră, disconfort nazal sau facial și secreție nazală. Sinusurile sunt implicate în 5-10% dintre cazurile de aspergiloză invazivă; afectarea sinusurilor este probabilă în special la pacienții cu leucemie și la primitorii unui transplant de celule stem hematopoietice.
- *Aspergiloza diseminată: Aspergillus* diseminează de la plămân la creier, tegumente, glandă tiroidă, oase și alte organe, după ce pacientul dezvoltă leziuni cutanate și starea clinică se deteriorează într-o perioadă de 1-3 zile, cu febră și semne de septicemie ușoară. Hemoculturile sunt de obicei negative.
  - *Aspergiloza cerebrală*: apar frecvent leziuni unice sau multiple, infarcte hemoragice și abcese cerebrale. Manifestările clinice pot fi acute sau subacute, cu modificarea stării de spirit, semne focale, convulsii și o deteriorare a stării mintale. RMN-ul este cea mai utilă investigație imagistică.
  - *Aspergiloza cutanată*: diseminarea agentului patogen *Aspergillus* poate afecta și tegumentele, manifestându-se prin zone eritematoase sau violacee, nedureroase, care evoluează către escare necrotice.
- *Aspergiloza pulmonară cronică:* pacientul dezvoltă una sau mai multe cavități care se măresc în luni sau ani, cu simptome pulmonare, stare de oboseală și scădere în greutate. Apar frecvent infiltrate pericavitare și cavități multiple. În absența tratamentului, poate apărea fibroza pulmonară.
- *Aspergilomul:* în 20% dintre cavitățile toracice reziduale cu diametrul ≥ 2,5 cm se poate dezvolta un bulgăre de hife; poate apărea o hemoptizie extrem de gravă.
- *Sinuzita cronică:* pacientul poate prezenta unul dintre următoarele manifestări clinice: un aspergilom în sinusul maxilar, sinuzită invazivă cronică lent distructivă sau sinuzită granulomatoasă cronică.
- *Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA):* este o reacție de hipersensibilitate care duce la infiltrate bronșice, crize de tuse și dispnee, care afectează în special pacienții cu astm bronșic sau fibroză chistică. De obicei, nivelul IgE total este > 1 000 UI/mL.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe culturi, teste moleculare, teste pentru detectarea antigenelor și metode histopatologice; aproximativ 40% dintre cazurile de aspergiloză invazivă sunt diagnosticate la autopsie.

- Culturile pot da rezultate fals-pozitive (de exemplu, la pacienții cu colonizare pe cale aeriană) sau fals-negative; doar 10-30% dintre pacienții cu *Aspergillus* invaziv au o cultură pozitivă în orice moment.
- Testul de depistare a antigenului galactomannan în serul pacienților cu risc crescut este cel mai bine să fie făcut prospectiv, rezultatele pozitive precedând manifestările clinice ale bolii; pot apărea rezultate fals-pozitive (de exemplu, din cauza anumitor combinații de antibiotice β-lactamice/inhibitoare de β-lactamază).
- *Semnul haloului* la CT toracic de înaltă rezoluție (aspect localizat de sticlă șlefuită, reprezentând un infarct hemoragic în jurul unui nodul) sugerează diagnosticul.

TRATAMENT **Aspergiloza**

- Vezi Tabelul 115-1 pentru tratamentele și dozele recomandate.
  - Durata tratamentului în cazul pacienților cu aspergiloză invazivă variază de la aproximativ 3 luni până la câțiva ani, în funcție de gazdă și de răspuns.
  - Aspergiloza pulmonară cavitară cronică necesită probabil tratament pe toată viața.
- Tratamentul chirurgical este important în unele forme de aspergiloză (de exemplu, bulgări fungici în sinusul maxilar, aspergilom unic, boală invazivă a osului, a valvei cardiac, a creierului sau a sinusurilor).

Evoluție

Aspergiloza invazivă este curabilă dacă sistemul imunitar revine la normal, în timp ce formele alergice și cronice nu se vindecă. Rata generală de mortalitate este de aproximativ 50% cu tratament, dar boala este fatală în absența tratamentului.

CRIPTOCOCOZA

Microbiologie și epidemiologie

Cryptococcus este un fung asemănător drojdiilor. *C. neoformans* și *C. gattii* sunt patogene pentru om și determină criptococoza; majoritatea laboratoarelor clinice nu pot face distincție între aceste specii.

- Pe plan global, sunt raportate aproximativ un milion de cazuri, cu > 600 000 de decese anual.
- Criptococoza este rară la indivizii imunocompetenți.
- *C. neoformans* se găsește în solul contaminat cu excremente de porumbei, iar *C. gattii* a fost izolat în frunzele căzute de la eucalypt. În majoritatea cazurilor, infestația este dobândită prin inhalare, ceea ce duce la infestație pulmonară.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale criptococozei reflectă localizarea infestației care, de obicei, implică SNC și/sau plămânii.

- Afectarea SNC determină cel mai frecvent meningoencefalita, cu cefalee, febră, stare de letargie, deficite senzoriale și de memorie, pareză de nervi cranieni, tulburări de vedere și meningism (absent în unele cazuri), care durează câteva săptămâni.

TABELUL 115-1 TRATAMENTUL ASPERGILOZEI

Indicație	Tratament primar	Nivel al dovezilor[a]	Precauții	Tratament secundar	Observații
Boală invazivă[b]	Voriconazol	AI	Interacțiuni medicamentoase (în special cu rifampicină), insuficiență renală (doar i.v.)	AmB, caspofungin, posaconazol, micafungin	Ca terapie primară, voriconazolul are cu 20% mai multe răspunsuri ca AmB. Dacă profilaxia cu azoli nu dă rezultate, nu se știe sigur dacă este necesară schimbarea clasei de medicamente
Profilaxie	Posaconazol, itraconazol soluție	AI	Diaree și vărsături în cazul itraconazolului, interacțiune cu vincristină	Micafungin, AmB aerosolizat	În unele centre, se monitorizează nivelurile plasmatice ale posaconazolului și ale itraconazolului
ABPA	Itraconazol	AI	Interacțiuni cu unii glucocorticoizi, inclusiv în cazul preparatelor inhalatorii	Voriconazol, posaconazol	Tratamentul pe termen lung este util la majoritatea pacienților. Nu există dovezi care să demonstreze că tratamentul modifică evoluția la bronșiectazie/fibroză
Aspergilom unic	Intervenție chirurgicală	BII	Boală multicavitară: rezultat nefavorabil al chirurgiei; este de preferat tratamentul medical	Itraconazol, voriconazol, AmB intracavitar	O cavitate unică cu un aspergilom trebuie rezecată
Aspergiloză pulmonară cronică[b]	Itraconazol, voriconazol	BII	Absorbție scăzută a capsulelor cu inhibitori ai pompei de protoni sau blocante H_2	Posaconazol, AmBi.v., micafungin i.v.	Rezistența poate apărea în timpul tratamentului, în special dacă nivelul plasmatic al medicamentului este subterapeutic

[a] Nivelurile de dovezi sunt cele utilizate în ghidurile de tratament [Walsh T. J. și colab.: *Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. Clin Infect Dis 46:327, 2008].

[b] Pentru acești pacienți, este necesar un consult de boli infecțioase.

Notă: doza pentru administrarea p.o. este de obicei 200 mg x 2/zi pentru voriconazol și itraconazol și 400 mg x 2/zi pentru posaconazol. Doza de voriconazol pentru administrarea i.v. este 6 mg la 12 ore interval (doza de încărcare), urmată de 4mg/kg la 12 ore. Monitorizarea plasmatică este utilă pentru optimizarea dozajului. Caspofunginul se administrează astfel: 70 mg ca doză de încărcare și apoi 50 mg/zi; unii specialiști recomandă 70 mg/zi pentru pacienții cu greutate > 80 kg, iar în caz de disfuncție hepatică, doza se scade. În cazul micofunginului, se administrează 50 mg/zi pentru profilaxie și cel puțin 150 mg/zi pentru tratament; acest medicament încă nu este aprobat de FDA. Dacă este tolerat, AmB deoxicolat este administrat în doza de 1 mg/kgcorp. Pentru a minimiza disfuncția renală, sunt disponibile câteva strategii. Doza pentru AmB în complex lipidic este 3 mg/kgcorp (AmBisome) sau 5 mg/kgcorp (Abelcet). Sunt disponibile diferite scheme de tratament pentru AmB aerosolizat, dar nu sunt aprobate de FDA. Alte aspecte care pot modifica doza sau calea de administrare includ: vârsta, alte medicamente administrate concomitent, afectarea hepatică, renală sau intestinală și tolerabilitatea medicamentului.

- Criptococoza pulmonară este, în general, asimptomatică, dar uneori pot apărea tuse, spută în exces și dureri toracice. *Criptococoamele* sunt mase pulmonare granulomatoase asociate infestației cu *C. gattii*.
- Leziunile cutanate sunt frecvente la pacienții cu criptococoză diseminată și pot fi foarte variabile, incluzând papule, plăci, purpură, vezicule, leziuni asemănătoare tumorilor și erupții.

Diagnostic

Diagnosticul necesită demonstrarea prezenței *C. neoformans* într-un țesut steril în mod normal (de exemplu, culturi pozitive în LCR și sânge).

- Un frotiu colorat cu cerneală de India, obținut din LCR, este un test diagnostic rapid, dar poate da rezultate negative dacă încărcătura fungică este scăzută.
- Detectarea antigenului criptococic în LCR și/sau ser este o dovadă puternică de criptococoză; aceste teste sunt adeseori negative în criptococoza pulmonară.

TRATAMENT **Criptococoza**

- Pacienți imunocompetenți
  - Criptococoza pulmonară se tratează cu fluconazol (200-400 mg/zi), 3-6 luni.
  - În criptococoza extrapulmonară, se administrează inițial AmB (0,5-1 mg/kgcorp zilnic, 4-6 săptămâni).
  - Criptococoza cerebrală se tratează în faza de inducție cu AmB (0,5-1 mg/kgcorp zilnic, 4-6 săptămâni), urmată de un tratament de consolidare prelungit cu fluconazol (400 mg/zi).
  - Meningoencefalita se tratează cu AmB (0,5-1 mg/kgcorp) plus flucitozină (100 mg/kgcorp) zilnic, 6-10 săptămâni sau aceleași medicamente, în aceleași doze, pentru 2 săptămâni, apoi fluconazol (400 mg/zi) pentru 10 săptămâni.
- La pacienții imunosupresați, se administrează aceeași schema inițială cu excepția faptului că terapia de menținere cu fluconazol se administrează pe o perioadă prelungită (uneori toată viața) pentru a preveni recidivele.
  - Pacienții infectați cu HIV și criptococoză cerebrală primesc de obicei tratament cu AmB (0,7-1 mg/kgcorp zilnic) plus flucitozină (100 mg/kgcorp zilnic) cel puțin 2 săptămâni, urmat de fluconazol (400 mg/zi) pentru 10 săptămâni și apoi terapie de menținere pe toată viața cu fluconazol (200 mg/zi).
  - Un tratament alternativ implică fluconazol (400-800 mg/zi) plus flucitozină (100 mg/kgcorp zilnic), 6-10 săptămâni, apoi terapie de menținere cu fluconazol (200 mg/zi).

MUCORMICOZA

Microbiologie și epidemiologie

Mucormicoza este cauzată de fungi din ordinal Mucorales, cel mai frecvent *Rhizopus oryzae*; în pofida numelui bolii, speciile *Mucor* sunt doar rareori cauza.

- Mucorales sunt microorganisme compuse din hife extinse (cu diametrul cuprins între 6 şi 30 μm), cu pereţi subţiri, asemănătoare unor benzi, aseptate, care se ramifică în unghiuri drepte.
- Aceşti fungi ubicuitari în mediu afectează în primul rând pacienţii cu diabet zaharat, cu alterări ale funcţiei fagocitare (de exemplu, asociate cu neutropenia sau tratament cu glucocorticoizi) sau care urmează tratament cu deferoxamină pentru sindroamele de încărcare cu fier.

Manifestări clinice

Mucormicoza este extrem de invazivă şi progresivă, cu o rată a mortalităţii > 40%. Boala este de obicei clasificată în funcţie de localizare.

- *Mucormicoza rinocerebrală*: este cea mai comună formă a bolii; iniţial, pacienţii prezintă simptome nespecifice care includ: dureri şi parestezii oculare sau faciale, urmate de apariţia sufuziunilor conjunctivale, vedere înceţoşată şi edemul ţesuturilor moi.
  - Dacă nu este tratată, infestaţia se poate extinde din sinusul etmoidal la orbită, afectând funcţia muşchilor extraoculari; apare chemosis şi proptosis.
  - Aspectul ţesutului infestat poate progresa de la normal la eritematos, violaceu şi apoi apar escare necrotice de culoare neagră.
- *Mucormicoza pulmonară:* este a doua cea mai comună manifestare a bolii; pacientul prezintă în mod tipic febră, dispnee, tuse şi dureri toracice. Angioinvazia determină necroză, cavitaţie şi/sau hemoptizie. Diagnosticul diferenţial cu aspergiloza este foarte important deoarece tratamentul este diferit; prezenţa a ≥ 10 noduli pulmonari, efuziunea pleurală sau sinuzita concomitente fac mai probabil diagnosticul de mucormicoză.
- *Mucormicoza cutanată:* cauzată de implantarea externă sau de diseminarea hematogenă, fasciita necrozantă determinată de mucormicoză are a rată de mortalitate de aproximativ 80%.
- *Mucormicoza diseminată hematogen:* infestaţia poate disemina de la orice focar infecţios primar la orice organ, dar cel mai frecvent se produce în creier (cu o rată a mortalităţii de aproape 100%).

Diagnostic

Deşi diagnosticul definitiv necesită o cultură pozitivă dintr-o zonă sterilă în mod normal, o cultură pozitivă dintr-un lichid nesteril [de exemplu, sputa sau lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL)] la un pacient cu istoric clinic consistent impune tratament prompt în aşteptarea confirmării diagnosticului.

- Faptul că doar 50% dintre pacienţi au culturi pozitive este cauzat, în parte, de omorârea microorganismelor în timpul omogenizării ţesutului, operaţiune necesară pentru prepararea culturii.
- Laboratorul trebuie anunţat că se suspicionează mucormicoza, astfel încât să fie cultivate secţiunile de ţesut în locul omogenatelor.

TRATAMENT **Mucormicoza**

- Tratamentul cu succes al mucormicozei necesită patru paşi: (1) diagnostic precoce; (2) dacă este posibil, tratarea bolilor subiacente; (3) debridare chirurgicală; (4) tratament antifungic prompt.

- Agentul antifungic de elecție în mucormicoză este AmB(AmB deoxicolat, 1-1,5 mg/kg zilnic; sau AmB lipozomală 5-10 mg/kg zilnic).
  - Date retrospective limitate sugerează că tratamentul cu o combinație de echinocandine și AmB lipozomală este mult mai eficient.
  - Deși posaconazolul are *in vitro* activitate împotriva Mucorales, doar câteva studii clinice susțin acest lucru.
  - Studiile clinice inițiale sugerează că AmB lipozomală combinată cu deferasirox (un chelator de fier cu acțiune fungicidă pe isolate de Mucorales; 20 mg/kgcorp p.o. zilnic, 2-4 săptămâni) îmbunătățesc rata de supraviețuire.
  - Tratamentul trebuie continuat până la (1) rezoluția semnelor și a simptomelor infestației, (2) rezoluția sau stabilizarea semnelor radiografice sechelare ale bolii la examinarea imagistică seriată, (3) rezoluția imunosupresiei subiacente.

HISTOPLASMOZA

Microbiologie și epidemiologie

Histoplasma capsulatum, un fung dimorfic, cauzează histoplasmoza.

- Miceliile sunt infecțioase și poartă micro- și macroconidii. Microconidiile ajung în alveole prin inhalare și sunt transformate aici în forme înmugurite. În timp, apare o reacție granulomatoasă; la pacienții cu afectare a imunității celulare, infestația poate disemina.
- Histoplasmoza este cea mai frecventă micoză endemică în America de Nord, dar apare și în America de Sud și Centrală, Africa și Asia. În SUA, histoplasmoza este endemică în valea fluviilor Ohio și Mississippi.
- Acest fung se găsește în sol, în special în cel îngrășat cu excremente de păsări și lilieci.

Manifestări clinice

În funcție de intensitatea expunerii, de statusul imunitar al persoanei expuse și de arhitectura pulmonară a gazdei, boala poate varia de la asimptomatică la extrem de gravă.

- Pacienții imunocompetenți prezintă de obicei infestație asimptomatică sau ușoară și autolimitantă.
  - La 1-4 săptămâni după expunere, unii pacienți prezintă simptome asemănătoare gripei, cu febră, frisoane, transpirații, cefalee, mialgii, anorexie, tuse, dispnee și dureri toracice. Dintre pacienții cu histoplasmoză acută, 5-10% prezintă artralgii sau artrită, adeseori asociate cu eritem nodos.
  - Poate apărea limfadenopatie hilară sau axilară, care pot cauza compresie vasculară sau traheoesofagiană.
- Pacienții imunocompromiși au risc mai mare de a dezvolta histoplasmoză diseminată progresivă (HDP).
  - Spectrul clinic variază de la evoluție fatală rapidă cu infiltrate pulmonare interstițiale sau reticulonodulare, șoc și insuficiență pluriorganică până la evoluție subacută cu implicare organică focală, hepatosplenomegalie, febră și scăderea în greutate.

- Pot apărea: meningită, ulcerații ale mucoasei orale, ulcerații GI și insuficiență corticosuprarenaliană.
- Histoplasmoza cavitară cronică afectează în special fumătorii cu boală pulmonară structural (de exemplu, emfizem) și se manifestă cu tuse productivă, dispnee, subfebrilitate, transpirații nocturne și scădere în greutate.

Diagnostic

Metoda de diagnostic de elecție este cultivarea agentului etiologic, dar culturile sunt adesea negative în cazurile mai puțin severe și se pozitivează în aproximativ 30 de zile.

- În HDP, sunt necesare culturi din lichidul BAL, aspiratul de măduvă hematogenă și sânge; culturile din spută și lichidul de lavaj bronșic sunt de obicei pozitive în histoplasmoza pulmonară cronică.
- Metodele de colorare a fungilor sau a specimenelor obținute prin biopsie sunt utile pentru diagnosticul HDP.
- Testul pentru antigenul *Histoplasma* în lichidele corpului (de exemplu, sânge, urină, LCR, lichid BAL) sunt utile pentru diagnosticul HDP sau al bolii acute și în monitorizarea răspunsului la tratament.
- Testele serologice pot fi utile în diagnostic, dar necesită o perioadă ≥ 1 lună pentru producția de anticorpi.

TRATAMENT **Histoplasmoza**

- Vezi Tabelul 115-1 pentru schemele de tratament recomandate în histoplasmoză.
  - Mediastinita fibrozantă, care reprezintă mai degrabă o reacție fibrotică cronică la o histoplasmoză mediastinală anterioară decât o infestație activă, nu răspunde la terapie antifungică.

COCCIDIOIDOMICOZA

Microbiologie și epidemiologie

Coccidioidomicoza este cauzată de două specii dimorfice, saprofite în sol, de fungi *Coccidioides: C. immitis* și *C. posadasii*. Aceste microorganisme se dezvoltă ca mucegaiuri filamentoase.

- Coccidioidomicoza se limitează la Emisfera Vestică, între 40° latitudine nordică și 40° latitudine sudică. Boala este endemică în California, Arizona și alte zone din sud-vestul SUA; au fost descrise cazuri și în nordul Mexicului și în câteva regiuni din America Centrală și de Sud.
- Expunerea directă la sol contaminat cu *Coccidioides* crește riscul de boală, dar infestația, care rezultă prin inhalarea de artrospori (artroconidii), poate apărea și în absența expunerii directe la un sol contaminat, fiind legată de alți factori climatici (de exemplu, perioade de secetă după sezonul ploios).

Manifestări clinice

60% dintre pacienții infestați sunt asimptomatici; restul de 40% prezintă în special boală pulmonară caracterizată prin febră, tuse și dureri pleuritice.

- Infestația pulmonară primară se asociază uneori cu eritem nodos, eritem multiform, artralgii și artrită.

TABELUL 115-2 RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL HISTOPLASMOZEI

Tipul de histoplasmoză	Tratament recomandat	Comentarii
Boală pulmonară acută, moderată până la severă, cu infiltrate difuze și/sau hipoxemie	AmB lipidică (3-5 mg/kgcorp/zi) ± glucocorticoizi pentru 1-2 săptămâni; apoi itraconazol (200 mg x 2/zi) pentru 12 săptămâni. Se monitorizează funcțiile renală și hepatică	La pacienții cu forme ușoare, nu este necesar tratament, dar itraconazolul trebuie luat în considerare dacă starea pacientului nu s-a ameliorat după o lună
Boală pulmonară cronică/cavitară	Itraconazol (200 mg x 2/zi) pentru cel puțin 12 luni. Se monitorizează funcția hepatică	Se continuă tratamentul până când radiologia nu mai arată nicio îmbunătățire. Se monitorizează pacientul pentru recidivă după stoparea tratamentului
Boală diseminată progresivă	AmB lipidică (3-5 mg/kgcorp/zi) pentru 1-2 săptămâni; apoi itraconazol (200 mg x 2/zi) pentru cel puțin 12 luni. Se monitorizează funcțiile renală și hepatică	Este preferată AmB lipozomală, dar poate fi utilizată și AmB complex lipidic datorită costurilor. Dacă nu se poate reduce gradul de imunosupresie, poate fi necesară terapia cronică de menținere
Afectare cerebrală	AmB lipozomală (5 mg/kgcorp/zi) pentru 4-6 săptămâni; apoi itraconazol (200 mg x 2-3/zi) pentru cel puțin 12 săptămâni. Se monitorizează funcțiile renală și hepatică	Se recomandă tratament de lungă durată cu AmB lipidică din cauza riscului crescut de recidivă. Itraconazolul trebuie folosit până la dispariția anomaliilor CT sau LCR

  - Un istoric de transpirații nocturne, stare de oboseală accentuată, eozinofilie și limfadenopatie hilară sau mediastinală sugerează boala.
  - Complicațiile pneumonice includ: nodulii pulmonari (asemănători neoplasmului pulmonar) și cavitățile pulmonare (leziuni bronșice cu pereți subțiri care se asociază cu tuse, hemoptizie și dureri pleuritice).
- Infestația diseminată afectează < 1% dintre pacienții infestați, apărând mai ales la cei cu imunitate celulară depresată și la gravide.

- Diseminarea se produce mai ales la nivelul oaselor, al tegumentelor, al articulațiilor, al țesuturilor moi și al meningelui.
- Pacienții cu meningită prezintă cefalee, stare de letargie, confuzie, rigiditate ușoară până la moderată a cefei și examen al LCR cu pleiocitoză limfocitară și hipoglicorahie accentuată. Rata de mortalitate este de aproape 100% în absența tratamentului.

Diagnostic

Testele serologice și cultivarea sunt cele mai importante pentru diagnostic. Se alertează laboratorul despre suspiciunea de diagnostic pentru a evita expunerea.

- Pentru a detecta anticorpii IgM și IgG se pot efectua: testul de fixare a complementului (CF), testul cu precipitină (TP), imunodifuzia și EIA.
  - Anticorpii TP nu apreciază progresia bolii și nu se găsesc în LCR.
  - Creșterea titrului CF în ser se asociază cu progresia clinică, iar anticorpii CF în LCR indică meningita.
  - EIA oferă frecvent rezultate fals-pozitive.
- Examinarea sputei sau a altor fluide respiratorii după colorație Papanicolaou sau cu metenamină argentică Gomori demonstrează prezența sferulelor la mulți dintre pacienții cu boală pulmonară.

TRATAMENT Coccidioidomicoza

- Majoritatea pacienților cu coccidioidomicoză nu necesită tratament, cu excepția următoarelor cazuri.
  - Pacienții cu pneumonie focală primară și imunodeficiență celulară subiacentă sau simptome persistente ≥ 2 luni, transpirații nocturne > 3 săptămâni, scădere în greutate > 10%, un titru al anticorpilor CF în ser > 1:16 și implicare pulmonară extinsă, vizibilă la examinarea radiografică, trebuie să primească tratament cu fluconazol (≥ 400 mg/zi) sau itraconazol (400-600 mg/zi).
  - Pacienții cu boală pulmonară difuză sunt tratați inițial cu AmB (deoxicolat, 0,7-1 mg/kgcorp i.v. zilnic; lipozomală, 5 mg/kgcorp i.v. zilnic), apoi, după ce apare ameliorarea clinică, se trece la tratament prelungit cu triazol.
  - Pacienții cu boală pulmonară cronică sau infestație diseminată se tratează cu triazol în terapie prelungită (≥ 12 luni). Recidivele apar în 15-30% dintre cazuri la oprirea tratamentului.
  - Pacienții cu meningită necesită tratament cu triazol pe toată durata vieții; fluconazolul este tratamentul de elecție. Dacă terapia cu triazol nu dă rezultate, poate fi administrate AmB intratecal sau intraventricular. Recăderile apar în 80% dintre cazuri când este oprită terapia.

BLASTOMICOZA

Microbiologie și epidemiologie

Blastomyces dermatitidis este un fung dimorfic care se găsește în statele sud-estice și central-sudice din bazinele fluviilor Ohio și Mississippi, în zonele din Statele Unite și Canada aflate în apropierea Marilor Lacuri și a fluviului

St. Lawrence și în Africa. Infestația se produce prin inhalarea fungului de pe solul umed care conține detritusuri organice.

Manifestări clinice

Infestația pulmonară acută se caracterizează prin febră cu debut acut, frisoane, dureri toracice, mialgii și artralgii. Cu toate acestea, mulți pacienți cu blastomicoză pulmonară prezintă o pneumonie cronică nedureroasă, cu febră, scădere în greutate, tuse productivă și hemoptizie. Boala cutanată este frecventă, cu leziuni verucoase (mai frecvent) sau ulcerate. Blastomicoza poate include osteomielită în 25% dintre cazuri și afectare cerebrală în aproximativ 40% dintre pacienții cu SIDA.

Diagnostic

Pentru diagnostic sunt necesare frotiuri din probe clinice sau culturi din spută, puroi sau țesuturi. Detectarea antigenului în urină și ser poate ajuta la punerea diagnosticului și monitorizarea pacientului pe durata tratamentului.

TRATAMENT Blastomicoza

- Tratamentul trebuie administrat fiecărui pacient din cauza riscului crescut de diseminare.
  - La pacienții imunocompetenți cu o infestație ușoară, fără implicare cerebrală, se recomandă itraconazolul (200-400 mg/zi, 6-12 luni).
  - Pacienții imunocompetenți cu o infestație severă sau manifestări cerebrale trebuie tratați initial cu AmB (deoxicolat, 0,7-1 mg/kgcorp i.v. zilnic; lipozomală, 3-5 mg/kgcorp i.v. zilnic); după ameliorarea clinică, se poate administra itraconazol (sau, pentru cei cu afectare cerebrală, fluconazol, 800 mg/zi).
  - Pacienții imunocompromiși având orice formă de infestație trebuie tratați inițial cu AmB, care se poate schimba cu un triazol, ca mai sus, când se produce ameliorarea clinică.

INFESTAȚIA CU *MALASSEZIA*

Speciile de *Malassezia* fac parte din flora cutanată normală la om, dar poate produce tinea (pitiriazis) versicolor, cu macule scuamoase rotunde, hiper- sau hipopigmentate, localizate pe gât, torace sau brațe. *M. furfur* determină fungemie legată de cateter la nou-născuții prematur care primesc lipide i.v. printr-un cateter venos central. Cremele și loțiunile antifungice administrate 2 săptămâni sunt eficiente în tratarea infestațiilor superficiale determinate de *Malassezia*; fungemia cauzată de speciile de *Malassezia* se tratează cu AmB sau fluconazol, îndepărtarea promptă a cateterului și oprirea perfuziei cu lipide.

SPOROTRICOZA

Microbiologie și epidemiologie

Sporothrix schenckii este un fung dimorfic care trăiește în sol, pe plante și animale. Infestația, care se produce ca urmare a inoculării fungului prin

piele, este mai frecventă la lucrătorii din florării, amenajări exterioare, pepiniere, grădini.

Manifestări clinice

Sporotricoza limfocutanată implică leziuni cutanate secundare (papule uşor dureroase şi adeseori ulcerate) care se dezvoltă de-a lungul canalelor limfatice, proximal de locul iniţial de inoculare. Alte manifestări clinice sunt: leziune cutanată fixă (verucoasă sau ulcerată) la locul iniţial de inoculare, fără extindere limfatică; boală osteoarticulară (sinovită cronică sau artrită septică la alcoolici), boală pulmonară (mai frecventă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică) şi boală diseminată (numeroase leziuni cutanate cu diseminare viscerală ocazională în cazul pacienţilor imunocompromişi).

Diagnostic

Culturile din leziunile cutanate sau examinarea histopatologică a probei obţinută prin biopsie cutanată pot confirma diagnosticul.

TRATAMENT **Sporotricoza**

- Sporotricoza cutanată sau mucocutanată se tratează cu itraconazol (200 mg/zi), 2-4 săptămâni *după* rezolvarea leziunilor cutanate.
- Pentru forma extracutanată de boală, se poate administra itraconazol (200 mg x 2/zi, 12 luni), dar tratamentul iniţial cu AmB lipozomală (3-5 mg/kgcorp zilnic) este mai eficient în boala pulmonară gravă sau în infestaţia diseminată.

PARACOCCIDIOIDOMICOZA

Paracoccidioidomicoza (blastomicoza sud-americană) este cauzată de *Paracoccidioides brasiliensis*, un fung dimorf dobândit prin inhalare din surse aflate în mediu. Infestaţia acută apare la adulţii tineri sau la pacienţii imunocompromişi şi se manifestă ca infestaţie diseminată a sistemului reticuloendotelial. Infestaţia cronică reprezintă 90% dintre cazuri şi se manifestă ca boală pulmonară progresivă însoţită ocazional de leziuni mucocutanate nodulare şi ulcerate la nivelul cavităţii nazale şi bucale. Diagnosticul se bazează pe cultivarea fungului. Tratamentul cu itraconazol (100-200 mg/zi, 6-12 luni) este eficient, dar, pentru forma gravă de boală, se poate administra AmB.

PENICILIOZA

Penicillium marneffei este cauza principală a infestaţiilor oportuniste la pacienţii cu sistem imunitar compromis (de exemplu, cu SIDA) în Asia de Sud-Est. Infestaţia apare prin inhalarea sporilor. Manifestările clinice sunt asemănătoare histoplasmozei diseminate, cu febră, stare de oboseală, scădere în greutate, limfadenopatie, hepatomegalie şi leziuni similare celor din molluscum contagiosum. Fungul creşte uşor în culturi şi produce un pigment roşu. AmB este medicamentul de elecţie pentru tratamentul iniţial în cazul pacienţilor cu formă gravă de infestaţie; boala mai puţin gravă se poate trata cu itraconazol (400 mg/zi, 12 săptămâni). Terapia supresivă cu itraconazol (200 mg/zi) este recomandată pacienţilor cu infecţie cu HIV sau SIDA.

FUSARIOZA

Speciile de *Fusarium* sunt ubicuitare în sol şi pe plante; inhalarea, ingestia şi inocularea directă a sporilor pot cauza infestaţia, în special boală diseminată la pacienţii imunocompromişi. Fusarioza este angioinvazivă, manifestările clinice sunt asemănătoare aspergilozei. Diferenţa constă în faptul că leziunile cutanate dureroase, nodulare sau necrotice sunt foarte frecvente în fusarioza diseminată. Hemoculturile sunt pozitive în 50% dintre cazuri; fungul este dificil de deosebit de *Aspergillus* în ţesuturi. Speciile de *Fusarium* sunt adeseori rezistente la medicamentele antifungice; se recomandă AmB lipozomală (≥ 5 mg/kgcorp zilnic), voriconazol (200-400 mg x 2/zi) sau posaconazol (400 mg x 2/zi). Chiar şi cu tratament, rata mortalităţii este de aproximativ 50%.

SCEDOSPORIOZA

Pseudallescheria boydii, Scedosporium apiospermum şi *S. prolificans* sunt fungi angioinvazivi care cauzează pneumonii şi boală diseminată cu abces (inclusiv cerebral) la pacienţii cu sistem imunitar compromis. Majoritatea infestaţiilor diseminate sunt fatale. Aceşti fungi sunt rezistenţi la AmB, echinocandine şi unii azoli, dar unele infestaţii au fost vindecate cu voriconazol.

DERMATOFITOZELE

Vezi Cap. 66.

Pentru mai multe informaţii, vezi Edwards J. E. Jr.: Diagnosis and Treatment of Fungal Infections, cap. 198, p. 1637; Hage C. A., Wheat L. J.: Histoplasmosis, cap. 199, p. 1640; Ampel N. M.: Coccidioidomycosis, cap. 200, p. 1643; Chapman S. W., Sullivan D. C.: Blastomycosis, cap. 201, p. 1646; Casadevall A.: Cryptococcosis, cap. 202, p. 1648; Edwards J. E. Jr.: Candidiasis, cap. 203, p. 1651; Denning D. W.: Aspergilosis, cap. 204, p. 1655; Spellberg B. Ibrahim A. S.: Mucormycosis, cap. 205, p. 1661; şi Kauffman C. A.: Superficial Mycoses and Less Common Systemic Mycoses, cap. 206, p. 1665, în HPIM-18.

CAPITOLUL 116

Infestaţia cu *Pneumocystis*

Pneumocystis, un agent patogen fungic oportunist pulmonar, este o cauză importantă de pneumonie la gazda compromisă imunologic.

MICROBIOLOGIE

- *P. jirovecii* infestează oamenii, în timp ce *P. carinii* – specia originală descrisă – infestează şoarecii.
- Spre deosebire de majoritatea fungilor, *Pneumocystis* nu conţine ergosterol şi, de aceea, nu este sensibil la medicamentele antifungice care inhibă sinteza ergosterolului.

- Stadiile de dezvoltare includ: trofozoit de dimensiuni mici, chistul și stadiul intermediar de prechist.

EPIDEMIOLOGIE

- *Pneumocystis* are o distribuţie ubicuitară şi mulţi copii sănătoşi au fost expuşi la acest agent în jurul vârstei de 3-4 ani.
- Experimentele au demonstrat că agentul se transmite atât pe cale aeriană, cât şi interumană, forma transmisibilă fiind chistul.
- Alterarea imunității celulare și umorale (inclusiv medicația imunosupresivă) predispun la pneumonia cu *Pneumocystis*. Riscul la pacienții infectați cu HIV creşte dramatic când numărul de celule T CD4+ scade sub 200/μL.

PATOGENIE

- Microorganismul este inhalat şi se ataşează la pneumocitele alveolare de tip I, cu toate că el rămâne extracelular.
- Pe secțiunile pulmonare, alveolele apar pline cu exsudat, având aspect spumos, vacuolat.
- Dacă boala este severă, apar edem interstițial, fibroză și formarea de membrane hialine.

MANIFESTĂRI CLINICE

- Pacienții dezvoltă dispnee, febră și tuse neproductivă.
  - Pacienții infectați cu HIV sunt de obicei bolnavi timp de câteva săptămâni sau mai mult și prezintă manifestări relativ subtile.
  - Simptomele la pacienţii neinfectaţi cu HIV debutează deseori după ce a fost scăzută doza de corticosteroizi și sunt de scurtă durată.
- Examenul fizic arată tahipnee, tahicardie și cianoză, dar auscultația pulmonară decelează puține modificări.
- Rezultatele de laborator nespecifice includ concentraţii serice crescute ale lactat dehidrogenazei și ale ß-D-glucanului, un component al peretelui celular fungic.
- Semnele clasice la radiografia pulmonară constau în infiltrate pulmonare difuze bilaterale care încep din regiunile perihilare; au fost descrise și alte manifestări (de exemplu, densități nodulare, leziuni cavitare).
- S-au descris cazuri rare de infecție diseminată, implicând în general ganglionii limfatici, splina, ficatul și măduva hematopoietică.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul definitiv este realizat prin colorarea histopatologică.
  - Colorațiile pereților celulari (de exemplu, metenamină argentică) sunt folosite pentru chisturile de *Pneumocystis*, iar colorația Wright-Giemsa pentru nuclei din toate stadiile de dezvoltare.
  - Imunofluorescența cu anticorpi monoclonali crește sensibilitatea diagnosticului.
- Amplificarea ADN prin PCR este mult mai sensibilă, dar nu poate deosebi colonizarea de infecție.
- Obținerea de prelevate corespunzătoare reprezintă cheia diagnosticului.
  - Bronhoscopia cu fibră optică și lavaj bronhoalveolar este metoda optimă pentru diagnostic.
  - Inducerea sputei și spălarea cavității bucale sunt opțiuni neinvazive, care au câștigat popularitate.

– Biopsia transbronşică şi biopsia pulmonară deschisă sunt rezervate situaţiilor în care diagnosticul nu poate fi pus prin lavaj.

TRATAMENT **Infestaţia cu *Pneumocystis***

- Trimetoprim-sulfametoxazolul (TMP-SMX) este considerat medicamentul de elecţie pentru toate formele de pneumocistoză. Pentru doze şi efecte secundare ale TMP-SMX şi tratamente alternative, vezi Tabelul 116-1.
- Pentru formele uşoare până la moderate de infecţie (P_{aO2} > 70 mmHg sau gradient $PA_{O2} - Pa_{O2}$ < 35 mmHg), alternativele includ TMP plus dapsonă şi clindamicină plus primaquină. Atovaquone este mai puţin eficient decât TMN-SMX, dar este mai bine tolerat.
- Pentru formele grave de infecţie ($P_{aO2} \leq 70$ mmHg sau gradient $PA_{O2} - Pa_{O2}$ ≥ 35 mmHg), alternativele includ pentamidină i.v., clindamicină i.v. plus

TABELUL 116-1 TRATAMENTUL PNEUMOCISTOZELOR

Medicament(e), doză, cale de administrare	Efecte secundare
De primă alegere[a]	
TMP-SMX (TMP: 5 mg/kgcorp; SMX: 25 mg/kgcorp[b]), la 6-8 ore p.o. sau i.v.	Febră, erupţie, hepatită, hiperkaliemie, tulburări GI
Alte medicamente[a]	
TMP: 5 mg/kgcorp, la 6-8 ore; plus dapsonă, 100 mg pe zi, p.o.	Hemoliză (deficienţă de G6PD), methemoglobinemie, febră, erupţii, tulburări GI
Atovaquone, 750 mg x 2/zi p.o.	Erupţie, febră, tulburări GI şi hepatice
Clindamicină, 300-450 mg la 6 ore p.o. sau 600 mg la 6-8 ore i.v.; plus primaquină, 15-30 mg pe zi, p.o.	Hemoliză (deficienţă de G6PD), methemoglobinemie, erupţii, colită, neutropenie
Pentamidină, 3-4 mg/kg pe zi i.v.	Hipotensiune arterială, azotemie, aritmii cardiace, pancreatită, disglicemie, hipocalcemie, neutropenie, hepatită
Trimetrexat, 45 mg/m² pe zi, i.v.; plus leucovorin[c], 20 mg/kg la 6 ore p.o. sau i.v.	Citopenie, nevrită periferică, afectare hepatică
Agenţi adjuvanţi	
Prednison, 40 mg x 2/zi, 5 zile, 40 mg/zi, 5 zile, 20 mg/zi, 11 zile; p.o. sau i.v.	Imunosupresie, ulcer peptic, hiperglicemie, modificări ale dispoziţiei, hipertensiune arterială

[a] Durata tratamentului este de 14 zile la pacienţii neinfectaţi cu HIV şi de 21 de zile la cei infectaţi cu HIV.

[b] Echivalent pentru 2 tablete forte (double-strength – DS) (O tabletă DS conţine 160 mg TMP şi 800 mg SMX).

[c] Leucovorinul previne toxicitatea măduvei hematopoietice determinată de trimetrexat.

primaquină (potențial mai eficientă ca pentamidina) și trimetrexat plus leucovorin.

- Administrarea adjuvantă de corticosteroizi în doze care se scad treptat la pacienții infectați cu HIV și pneumocistoză moderată sau severă poate preveni deteriorarea funcției respiratorii imediat după inițierea tratamentului. Utilizarea corticosteroizilor la pacienții fără infecție cu HIV rămâne de evaluat.

PROGNOSTIC

- Tratamentul este mai eficient dacă este instituit precoce în evoluția bolii, înaintea producerii unei lezări alveolare extinse.
- Rata mortalității în cazul pacienților infectați cu HIV și pneumocistoză este de 0-15%.
- Riscul de deces precoce este ridicat la persoanele care au nevoie de ventilație mecanică (60%) și la pacienții fără infecție cu HIV (40%).

PROFILAXIE

- Profilaxia este indicată pentru pacienții infectați cu HIV cu număr de celule T CD4+ < 200/μL sau antecedente de candidoză orofaringiană și pentru

TABELUL 116-2 PROFILAXIA PNEUMOCISTOZEI[a]

Medicament(e), doză, cale de administrare	Comentarii
Antibiotic de elecție	
TMP-SMX, o tabletă DS sau o tabletă SS pe zi, p.o.[b]	TMP-SMX poate fi reintrodus în siguranță pentru tratamentul anumitor pacienți care au avut efecte secundare ușoare sau moderate
Alte medicamente	
Dapsonă, 50 mg x 2/zi sau 100 mg pe zi p.o.	—
Dapsonă, 50 mg pe zi p.o.; plus pirimetamină, 50 mg săptămânal p.o.; plus leucovorin, 25 mg săptămânal p.o.	Leucovorinul previne toxicitatea măduvei hematogene produsă de pirimetamină
Dapsonă, 200 mg săptămânal p.o.; plus pirimetamină, 75 mg săptămânal p.o.; plus leucovorin, 25 mg săptămânal p.o.	Leucovorinul previne toxicitatea măduvei hematogene produsă de pirimetamină
Pentamidină, 300 mg lunar, sub formă de aerosoli (administrată într-un nebulizator Respirgard II)	Reacțiile secundare includ tuse și bronhospasm
Atovaquone, 1 500 mg pe zi p.o.	—
TMP-SMX, o tabletă forte de trei ori pe săptămână p.o.	TMP-SMX poate fi reintrodus în siguranță pentru tratamentul anumitor pacienți care au avut efecte secundare ușoare sau moderate

[a] Pentru lista efectelor secundare, vezi Tabelul 106-1.
[b] O tabletă DS conține 160 mg TMP și 800 mg SMX).
Abrevieri: DS, tabletă forte; SS, tabletă obișnuită.

orice pacient cu antecedente de pneumonie cu *Pneumocystis*. Recomandările pentru profilaxie la gazdele a căror imunosupresie are altă cauză sunt mai puțin clare.

- În infecția cu HIV, odată ce numărul de cellule T CD4+ a crescut la > 200/μL și rămâne peste această limită ≥ 3 luni, profilaxia trebuie oprită.
- Pentru tratamentele profilactice, vezi Tabelul 116-2. TMP-SMX este medicamentul de elecție atât pentru profilaxia primară, cât și pentru cea secundară și protejează, de asemenea, împotriva toxoplasmozei și a unor infecții bacteriene.

Pentru mai multe informații, vezi Smulian A. G., Walzer P. D.: *Pneumocystis* Infections, cap. 207, p. 1671, în HPIM-18.

CAPITOLUL 117
Infestații cu protozoare

MALARIA

Microbiologie

Cinci specii de *Plasmodium* cauzează aproape toate cazurile de malaria la om: *P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae* și *P. knowlesi*.

- *P. falciparum*, cauza celor mai multe cazuri de boală severă și decese, predomină în Africa, Noua Guinee și Haiti.
- *P. vivax* este comună în America Centrală.
- *P. falciparum* și *P. vivax* au prevalențe egale în America de Sud, India, estul Asiei și Oceania.
- Infecția cu *P. ovale* este neobișnuită în afara Africii, unde reprezintă aproximativ 1% dintre izolate.
- *P. malariae* este întâlnit în majoritatea zonelor endemice (în special în Africa subsahariană), dar este mai puțin frecvent.
- *P. knowlesi* (parazitul malariei maimuțelor) poate fi identificat doar prin tehnici moleculare și este prezent în Borneo și Asia de Sud-Est.

Epidemiologie

Maladia este cea mai importantă boală parazitară a omului, cauzând aproximativ un milion de decese anual.

Patogeneză

După introducerea *sporoiziților* în circulația sangvină de către femela țânțarului anofel, aceștia ajung la ficat unde se reproduce asexuat, trecând în forma de *merozoiți* care infestează eritrocitele. Merozoiții se transformă în trofozoiți, consumă proteinele intracelulare (în principal hemoglobina), se multiplică de 6-20 de ori la fiecare 48-72 de ore, eritrocitele se sparg și eliberează noi merozoiți. Apoi procesul se repetă.

- Unii paraziți se transformă în forme sexuate cu supraviețuire lungă, numite gametociți, care sunt preluați de o altă femelă de țânțar anofel, ce permite transmiterea la om.

- În infecţia cu *P. vivax* sau *P. ovale*, formele latente numite hipnozoiţi rămân în celulele hepatice, putând cauza infecţia 3 săptămâni până la > 1 an mai târziu.
- Eritrocitele infestate cu *P. falciparum* pot prezenta *citoaderenţă* (ataşare de endoteliul venular sau capilar), *rozetare* (ataşare la eritrocite neinfestate) şi *aglutinare* (aderenţă la alte eritrocite infestate). Rezultatul este sechestrarea paraziţilor în organe vitale cu subestimarea consecutivă (prin determinări ale parazitemiei) a numărului de paraziţi în organism. Sechestrarea este mecanismul central al patogenezei malariei cu falciparum, dar nu este dovedită în celelalte trei forme benigne.
- La persoanele nevaccinate, infecţia declanşează mecanismele de apărare nespecifice, de exemplu creşterea filtrării splenice.
  - În cazul repetării expunerii la malarie, pacientul dezvoltă rezistenţă la parazitemia înaltă şi la boală, dar nu la infecţie.
  - Hemoglobinopatiile (de exemplu, siclemia, ovalocitoza, talasemia) şi deficienţa de G6PD sunt mai frecvente în zonele endemice şi protejează împotriva decesului prin malarie.

Manifestări clinice

Primele simptome ale malariei sunt nespecifice (de exemplu, cefalee, stare de oboseală, mialgii), urmate de febră.

- Crizele febrile paroxistice, la intervale regulate, sunt rare şi sugerează infecţia cu *P. vivax* sau *P. ovale*.
- Pot apărea: splenomegalie, hepatomegalie, anemie uşoară şi icter.
- Diagnosticul malariei severe cu falciparum necesită cel puţin una dintre următoarele simptome: afectarea stării de conştienţă/coma, anemie normocitară severă, insuficienţă renală, edem pulmonar, ARDS, şoc circulator, CID, sângerări spontane, acidoză, hemoglobinurie, icter, convulsii generalizate repetate şi un nivel al parazitemiei > 5%.
  - Malaria cerebrală se manifestă ca encefalopatie simetrică difuză fără semne neurologice focale.
  - Coma este un semn de prognostic nefavorabil, cu o rată de mortalitate de aproximativ 20%.
- Femeile gravide prezintă rareori boală severă. De obicei, apar: travaliu prematur, suferinţă fetală, moarte intrauterină a fătului şi nou-născut cu greutate mică la naştere.
- Splenomegalia tropicală (splenomegalie malarică hiperreactivă) se poate dezvolta ca o complicaţie a malariei, caracterizată prin splenomegalie masivă, hepatomegalie şi răspuns imunologic anormal la infecţie.

Diagnostic

Cu toate că testele testele de detectare a anticorpilor sunt utilizate frecvent, pentru punerea diagnosticului de malarie este necesară identificarea formelor asexuate ale parazitului în frotiurile din sângele periferic.

- Trebuie examinat atât frotiul în strat subţire, cât şi în picătură groasă; frotiul în picătură groasă şi mai puţin sensibilul frotiu în picătură subţire detectează nivelul parazitemiei la nu mai mult de 0,001% şi, respective la aproximativ 0,05%.
- Dacă există suspiciune clinică puternică şi frotiurile sunt iniţial negative, examinarea trebuie repetată la fiecare 12-24 de ore, 2 zile.
- Alte date de laborator includ: anemie normocromă, normocitară; nivel crescut al markerilor inflamatori şi trombocitopenie (aproximativ 10^5/μL).

TRATAMENT Malaria

- Vezi Tabelul 117-1 pentru schemele de tratament. Medicamentul artesunat, cu administrare i.v., este aprobat de FDA pentru utilizare de urgență în malaria gravă, prin intermediul CDC (Malaria Hotline: 770-488-7788; Emergency Operations Center: 770-488-7100).
- Pacienții care primesc tratament cu chinidină trebuie monitorizați cardiac; un nivel plasmatic total > 8 μg/mL, creșterea intervalului QT (> 0,6 s) sau lărgirea complexului QRS cu > 25% reprezintă indicații pentru reducerea vitezei perfuziei.
- Exsangvinotransfuzia trebuie luată în considerare la pacienții grav bolnavi, cu toate că indicațiile pentru utilizarea acesteia încă nu sunt foarte clare.
- Toți pacienții cu malarie gravă trebuie să primească perfuzie continuă cu dextroză. Când pacientul este inconștient, nivelul glicemiei trebuie măsurat la fiecare 4-6 ore.
- Numărul de paraziți și nivelul hematocritului la pacienții cu malarie gravă și la cei cu boală necomplicată trebuie măsurate la 6-12 ore și, respectiv, la 24 de ore.
- Primachina (0,5 mg bază/kgcorp, 14 zile) distruge stadiile hepatice persistente și previne recăderile în infecția cu *P. vivax* sau *P. ovale*. Înainte de începerea tratamentului, trebuie exclus deficitul de G6PD.

Măsuri de protecție personală

Măsurile care protejează persoanele de infecție sunt: evitarea expunerii la țânțari, cu atenție specială în momentele cele mai probabile de hrănire ale acestora (în amurg și în zori); folosirea substanțelor care îndepărtează țânțarii, cum ar fi DEET (10-35%) sau (dacă DEET nu se poate folosi) picardin (7%), purtarea de haine care acoperă pielea și folosirea plaselor pentru paturi impregnate cu insecticide.

Chimioprofilaxie

Vezi Tabelul 117-2 pentru opțiuni de profilaxie.

- Meflochina este singurul medicament avizat pentru femeile gravide care călătoresc în zone cu malarie rezistentă la medicamente, fiind considerat sigur în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină; datele privind folosirea acestui medicament în primul trimestru, deși limitate, sunt încurajatoare.

BABESIOZA

Microbiologie

Babesioza este cauzată de un protozoar intraeritrocitar din genul *Babesia*. *B. microti* este agentul etiologic al majorității infecțiilor din nord-estul Statelor Unite, iar *B. duncani* este responsabil de infecțiile apărute pe coasta vestică. *B. divergens* determină babesioza în Europa. Căpușa căprioarei (*Ixodes scapularis*) este vectorul asociat cu *B. microti*; vectorii pentru alte specii de *Babesia* nu sunt cunoscuți.

Epidemiologie

În SUA, infecțiile apar mai frecvent de-a lungul coastei nord-estice. În anul 2009, au fost raportate în SUA peste 700 de cazuri; numărul acesta este probabil

TABELUL 117-1 SCHEME DE TRATAMENT RECOMANDATE ÎN MALARIE

Tipul de boală sau tratament	Schemă de tratament
Malarie necomplicată	
Tulpini de *Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale, P. knowlesi, P. falciparum* cunoscute ca sensibile la clorochină[a]	Clorochină (inițial 10 mg bază/kgcorp, apoi 5 mg/kgcorp la 12, 24 și 36 de ore sau 10 mg/kgcorp la 24 de ore și 5 mg/kgcorp la 48 de ore)
	sau
	Amodiachină (10-12 mg bază/kgcorp zilnic, 3 zile)
Tratament radical pentru infecția cu *P. vivax* sau *P. ovale*	Pe lângă clorochină sau amodiachină (ca mai sus), primachina (0,5 mg bază/kgcorp) trebuie administrată 14 zile pentru a preveni recăderile. În cazul deficitului ușor de G6PD, se administrează 0,75 bază/kgcorp o dată pe săptămână, 6-8 săptămâni. În deficitul sever de G6PD nu se administrează primachină
Malaria cu *P. falciparum*[b] sensibilă	Artesunat[c] (4 mg/kgcorp/zi, 3 zile) plus sulfadoxină (25 mg/kgcorp)/pirimetamină (1,25 mg/kgcorp) în doză unică
	sau
	Artesunat (4 mg/kgcorp/zi, 3 zile) plus amodiachină (10 mg bază/kgcorp/zi, 3 zile)[d]
Malaria cu *P. falciparum* multirezistentă	Artemether-lumefantrină[c] (1,5/9 mg/kgcorp x 2/zi, 3 zile, în timpul mesei)
	sau
	Artesunat[c] (4 mg/kgcorp/zi, 3 zile)
	plus
	Meflochină (25 mg bază/kgcorp – fie 8 mg/kgcorp/zi, 3 zile, fie 15 mg/kgcorp în ziua 2 și apoi 10 mg/kgcorp în ziua 3)[d]
A doua linie de tratament/tratamentul malariei importate	Artesunat[c] (2 mg/kgcorp/zi, 7 zile) sau chinină (10 mg sare/kgcorp x 3/zi, 7 zile) *plus unul dintre următoarele trei:*
	1. Tetraciclină[e] (4 mg/kgcorp/zi, 7 zile)
	2. Doxiciclină[e] (3 mg/kgcorp/zi, 7 zile)
	3. Clindamicină (10 mg/kgcorp x 2, 7 zile)
	sau
	Atovaquone-proguanil (20/8 mg/kgcorp/zi, 3 zile)

TABELUL 117-1 SCHEME DE TRATAMENT RECOMANDATE ÎN MALARIE

Tipul de boală sau tratament	Schemă de tratament
Malarie severă cu P. falciparum[f]	
	Artesunat[c] (2,4 mg/kgcorp i.v., urmat de 2,4 mg/kgcorp la 12 și 24 de ore și apoi zilnic dacă este necesar)[g] sau, dacă nu este disponibil, unul dintre următoarele medicamente:
	Artemether[c] (3,2 mg/kgcorp i.m., urmat de 1,6 mgkgcorp/zi) *sau*
	Chinină dihidroclorid (20 mg/kgcorp[h] perfuzie în 4 ore, urmat de 10 mg sare/kgcorp în perfuzie 2-8 ore la 8 ore[i]) *sau*
	Chinidină (10 mg bază/kgcorp[h] în perfuzie 1-2 ore, urmat de 1,2 mg bază/kgcorp pe oră[i] cu monitorizare electrocardiografică

[a] În prezent, doar în foarte puține zone malaria cu *P. falciparum* este sensibilă la clorochină (vezi Fig. 210-2 în HPIM-18).
[b] În zonele unde medicamentul-partener al artesunatului este cunoscut ca fiind eficient.
[c] Derivații artemisinului nu sunt ușor disponibili în unele țări din climatul temperat.
[d] Sunt disponibile combinații coformulate în doză fixă. Organizația Mondială a Sănătății recomandă în prezent scheme combinate cu artemisin, ca primă linie de tratament pentru malaria cu falciparum în toate țările tropicale, și susține utilizarea de combinații cu doze fixe.
[e] Nu se administrează tetraciclină și doxiciclină femeilor gravide și copiilor cu vârsta < 8 ani.
[f] Tratamentul oral trebuie schimbat cât mai rapid după ce pacientul s-a recuperat suficient pentru a putea consuma lichide.
[g] Artesunatul este medicamentul de elecție atunci când este disponibil. Studiile extinse efectuate în Asia de Sud-Est au arătat o scădere a ratei mortalității cu 35% față de chinină, iar cele efectuate în Africa au demonstrat o scădere a ratei mortalității cu 22,5% față de chinină.
[h] Nu trebuie administrată o doză de încărcare dacă dozele terapeutice de chinină sau chinidină au fost administrate în întregime în ultimele 24 de ore. Unii specialiști recomandă o doză mică de chinidină.
[i] Perfuzia poate fi administrată în ser fiziologic 0,9% și dextroză în apă 5-10%. Viteza perfuziei pentru chinină și chinidină trebuie monitorizată atent..

mai mare deoarece multe persoane prezintă o infecţie uşoară şi autolimitantă, pentru care nu se prezintă la medic.

Manifestări clinice

Majoritatea pacienţilor prezintă o formă uşoară de babesioză, dar indivizii imunosupresaţi pot dezvolta o formă mai gravă de boală.

- După o perioadă de incubaţie de 1-6 săptămâni, apar treptat febra, starea de oboseală şi slăbiciunea musculară. Pot apărea şi alte simptome: frisoane, transpiraţii, dureri musculare, artralgii, cefalee şi – mai rar – redoare de ceafă, dispnee şi dureri abdominale.

TABELUL 117-2 MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN PROFILAXIA MALARIEI

Medicament	Utilizare	Dozaj pentru adulți	Dozaj pentru copii	Comentarii
Atovaquona/proguanil (Malarone)	Profilaxie în zonele cu *Plasmodium falciparum* rezistent la meflochină sau clorochină	1 tabletă pentru adulți, p.o.[a]	5-8 kg: ½ tabletă pediatrică[b], zilnic ≥ 8-10 kg: ¾ tabletă pediatrică, zilnic ≥ 10-20 kg: 1 tabletă pediatrică, zilnic ≥ 20-30 kg: 2 tablete pediatrice, zilnic ≥ 30-40 kg: 3 tablete pediatrice, zilnic ≥ 40 kg: 1 tabletă pentru adult, zilnic	Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se ia zilnic, la aceeași oră, în zilele petrecute în zonele malarice și încă 7 zile după părăsirea acestor zone. Atovaquona/proguanil este contraindicată la persoanele cu afectare renală gravă (rata clearance-lui la creatinină < 30 mL/min). Din cauza absenței studiilor, nu se recomandă la copii cu greutate < 5 kg, gravide sau femei care alăptează copii cu greutate < 5 kg. Atovaquona/proguanil se administrează cu alimente sau produse lactate.
Clorochină fosfat (Aralen și generice)	Profilaxie limitată la zonele cu *P. falciparum* sau *P. vivax* sensibil la clorochină	300 mg bază (500 mg sare), p.o., o data pe săptămână	5 mg/kgcorp bază (8,3 mg sare/kgcorp), p.o., o data pe săptămână, până la doza maximă a adultului de 300 mg bază	Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează săptămânal în aceeași zi a săptămânii, în perioada petrecută în zonele malarice și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Clorochina fosfat poate agrava psoriazisul.
Doxiciclină	Profilaxie în zonele cu *Plasmodium falciparum* rezistent la meflochină sau clorochină[c]	100 mg/zi p.o.	≥ 8 ani: 2 mg/kgcorp, până la doza maximă a adultului	Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se ia zilnic, la aceeași oră, în zilele petrecute în zonele malarice și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Doxiciclina este contraindicată pentru copiii cu vârsta sub 8 ani și gravide.

Hidroxiclorochină sulfat (Plaquenil)	O alternativă la clorochină pentru profilaxie primară, limitată la zonele cu *P. falciparum*[c] sau *P. vivax* sensibil la clorochină	310 mg bază (400 mg sare), p.o., o dată pe săptămână	5 mg/kgcorp bază (6,5 mg sare/kgcorp), p.o., o dată pe săptămână, până la doza maximă a adultului de 310 mg bază	Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează săptămânal, în aceeași zi a săptămânii, în perioada petrecută în zonele malarice și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Hidroxiclorochina poate agrava psoriazisul.
Meflochină (Lariam și generice)	Profilaxie în zonele cu *Plasmodium falciparum* rezistent la clorochină[c]	228 mg bază (250 mg sare), p.o., o dată pe săptămână	≤ 9 kg: 4,6 mg bază/kgcorp (5 mg sare/kgcorp), p.o., săptămânal 10-19 kg: ¼ tabletă săptămânal 20-30 kg: ½ tabletă săptămânal 31-40 kg: ¾ tabletă săptămânal ≥ 40 kg: 1 tabletă săptămânal	Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează săptămânal, în aceeași zi a săptămânii, în perioada petrecută în zonele malarice și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Meflochina este contraindicată pentru persoanele alergice la acest medicament sau la compușii înrudiți (de exemplu, chinidină și chinină) și la persoanele cu depresie activă sau recentă, tulburări de anxietate generalizată, psihoze, schizofrenie, alte afecțiuni psihice majore sau convulsii. Se utilizează cu grijă la persoanele cu tulburări psihice sau istoric de depresie. Meflochina nu se recomandă pentru pacienții cu tulburări cardiace de conducere
Primachină	Pentru profilaxia malariei în zonele cu predominanța *P. vivax*	30 mg bază (52,6 mg sare), p.o., zilnic	0,5 mg bază/kgcorp (0,8 mg sare/kgcorp), p.o., zilnic, până la doza maximă pentru adult; trebuie administrate cu alimente	Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se ia zilnic, la aceeași oră, în zilele petrecute în zonele malarice și încă 7 zile după părăsirea acestor zone. Primachina este contraindicată la persoanele cu deficit de G6PD, la gravide și la femeile care alăptează (cu excepția cazului în care sugarul alăptat are un nivel de G6PD normal).

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 117-2 MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN PROFILAXIA MALARIEI (CONTINUARE)

Medicament	Utilizare	Dozaj pentru adulți	Dozaj pentru copii	Comentarii
Primachină	Utilizată pentru terapia prezumptivă cu scopul de a scădea riscul de recidivă a infecției cu *P. vivax* și *P. ovale* (profilaxie terminală)	30 mg bază (52,6 mg sare), p.o., zilnic, 14 zile după părăsirea zonei malarice	0,5 mg bază/kgcorp (0,8 mg sare/kgcorp), p.o., zilnic, până la doza maximă pentru adult, 14 zile după părasirea zonei malarice	Acest tratament este indicat pentru persoanele expuse timp îndelungat la *P. vivax* și/sau *P. ovale*. Este contraindicat la persoanele cu deficit de G6PD, la gravide și la femeile care alăptează (cu excepția cazului în care sugarul alăptat are un nivel de G6PD normal).

[a] O tabletă pentru adult conține 250 mg de atovaquonă și 100 mg de proguanil hidroclorid.
[b] O tabletă pediatrică conține 62,5 mg de atovaquonă și 25 mg de proguanil hidroclorid.
[c] În prezent, doar în foarte puține zone malaria este sensibilă la clorochină (vezi Fig. 210-2 în HPIM-18).
Sursă: CDC: *wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm#1939.*

- Babesioza gravă se asociază cu un nivel al parazitemiei > 4%.
  - Factorii de risc sunt: vârsta > 50 de ani, sexul masculin, asplenia, infecția cu HIV/SIDA, neoplasmele și imunosupresia.
  - Complicațiile includ: insuficiența respiratorie, CID, ICC și insuficiența renală.
  - Rata mortalității este de 5% la pacienții spitalizați și de 20% la pacienții imunocompromiși.

Diagnostic

Frotiurile în strat subție colorate Giemsa sunt utile pentru identificarea paraziților intraeritrocitari, care au formă rotundă sau alungită (formă de pară).

- Mai frecvenți sunt 6 paraziții inelari, asemănători cu *P. falciparum*, dar care nu produc pigmenți.
- Tetradele („crucea malteză") – formate din patru merozoiți înmuguriți – sunt patognomonice pentru *B. microti* și alte specii de *Babesia* de dimensiuni mici.
- De asemenea, pentru diagnostic se pot folosi PCR și testele serologice.

TRATAMENT **Babesioza**

- Infecția ușoară se tratează cu atovaquonă (750 mg p.o. la 12 ore) plus azitromicină (500-1 000 mg/zi p.o. în ziua 1, apoi 250 mg/zi p.o.), 7-10 zile.
  - Clindamicina plus chinina sunt la fel de eficiente, dar nu la fel de bine tolerate.
  - Tratamentul se administrează doar dacă paraziții sunt detectați în sânge, indiferent de rezultatele PCR sau ale testelor serologice.
- Infecția severă se tratează cu clindamicină (300-600 mg la 6 ore i.v. sau 600 mg la 8 ore p.o.) plus chinină (650 mg la 6-8 ore p.o.), 7-10 zile.
  - Se ia în considerare exsangvinotransfuzia în cazurile cu parazitemie înaltă (> 10%), nivelul hemoglobinei ≤ 10 g/dL sau insuficiență hepatică, pulmonară sau renală.
  - În cazul pacienților imunocompromiși, durata tratamentului este mai mare (de exemplu, 6 săptămâni), cu cel puțin 2 săptămâni de tratament după ce parazitul nu mai este detectat în sânge.
- Infecțiile cu *B. duncani* și *B. divergens* pot fi tratate cu clindamicină și chinină i.v., 7-10 zile.

LEISHMANIOZA

Microbiologie

Speciile de *Leishmania* sunt promastigote extracelulare, flagelate în timp ce parazitează vectorul (musculița de nisip), dar devin amastigote obligatoriu intracelulare, neflagelate, în timp ce parazitează gazdele vertebrate, inclusiv omul.

- Microorganismele complexului *L. donovani* cauzează de obicei leishmanioza viscerală și sunt prezente în Asia, Orientul Mijlociu, Cornul Africii, țările mediteraneene, America de Sud și Centrală.
- *L. tropica, L. major* și *L. aethiopica* cauzează leishmanioza cutanată a Lumii Vechi și sunt prezente în Asia, Africa de Nord și Africa subsahariană.
- Microorganismele complexului *L. mexicana* cauzează leishmanioza cutanată a Lumii Noi și se găsesc în America Centrală și nordul Americii de Sud.

Epidemiologie

Aproximativ două milioane de cazuri de leishmanioză apar anual în lume, dintre care 1-1,5 milioane sunt cutanate și 500 000 sunt viscerale.

Manifestări clinice

Leishmanioza viscerală (kala-azar): cel mai frecvent, pacienții prezintă febră moderată până la foarte înaltă, cu debut acut, frisoane și tremor.

- Splenomegalia, hepatomegalia și (cu excepția subcontinentului indian) limfadenopatia sunt frecvente.
- Semnele de laborator includ: leucopenie, anemie, trombocitopenie, creșterea policlonală a imunoglobulinelor serice și creșterea nivelului aminotransferazelor.
- Aproximativ 50% dintre pacienții din India, Africa de Est și Sudan prezintă leziuni cutanate hipopigmentate (leishmanioza dermică post-kala-azar) în timpul sau după tratamentul leishmaniozei viscerale. În unele cazuri, tratamentul trebuie administrat pe perioadă mai lungă.

Leishmanioza cutanată: după o perioadă de incubație de câteva zile sau săptămâni, leziunile papulare se transformă în noduli care se ulcerează în câteva săptămâni sau luni. De obicei, leziunile se vindecă spontan după 2-15 luni.

- Marginile ulcerului sunt ridicate și indurate, iar baza este nedureroasă.
- Infecția cauzată de *L. tropica* determină leishmanioza recidivantă: apariția de papule noi, eritematoase și scuamoase în zona unei leziuni vindicate.

Leishmanioza mucoaselor: această sechelă desfigurantă a leishmaniozei cutanate a Lumii Noi rezultă din diseminarea paraziților de la nivel cutanat la mucoasa nazo-oro-faringiană.

- Boala apare la 1-5 ani după episodul cutanat inițial.
- Congestia și sângerarea nazală persistentă sunt urmate de distrucție ulcerative progresivă.
- Aceste leziuni nu se vindecă în mod spontan.

Diagnostic

- *Leishmanioza viscerală:* evidențierea amastigotelor în probe de aspirate din țesuturi reprezintă metoda de elecție pentru diagnostic.
  - Sensibilitatea specimenelor splenice este > 95%, dar aspirația din splină este foarte periculoasă; specimenele din măduva hematogenă și aspiratul din ganglionii limfatici au o sensibilitate de 60-85% și, respectiv, 50%.
  - Sunt disponibile și câteva teste serologice, inclusiv un test rapid, care au sensibilitate bună.
- *Leishmanioza cutanată și a mucoaselor:* diagnosticul se bazează pe examenul microscopic, culturi sau PCR a aspiratului și a specimenelor bioptice cutanate și ganglionare.

TRATAMENT Leishmanioza

- *Leishmanioza viscerală:* compușii pentavalenți antimoniali (Sb^v), sodium stibogluconat și meglumine antimoniat (20 mg/kgcorp/zi i.v. sau i.m., 28-30 de zile) reprezintă tratamentul de elecție.
  - Amfotericina B (AmB; fie deoxicolat, fie formula cu lipide) se recomandă în zonele cu rezistență la Sb^v (de exemplu, nord-estul Indiei) sau dacă terapia Sb^v nu dă rezultate.

- Paromomycin și agentul cu administrare orală miltefosine au fost aprobați pentru tratamentul leishmaniozei viscerale în India.
- AmB lipozomală este tratamentul de elecție pentru pacienții infectați cu HIV.

- *Leishmanioza cutanată:* deși leziunile se vindecă de obicei spontan, poate fi necesar tratamentul dacă leziunea se extinde sau persistă.
  - Agenții topici pot fi eficienți în cazul leziunilor de mici dimensiuni. Tratamentul sistemic este necesar pentru leziunile multiple, leziunile de la nivelul feței, al mâinilor sau al articulațiilor și cele din leishmanioza cutanată a Lumii Noi.
  - Administrarea Sb^v (20 mg/kgcorp, 30 de zile) constituie cel mai eficient tratament. Excepțiile includ: infecția cauzată de *L. guyanensis* (de preferat, pentamidină izetionat) și infecția cu *L. aethiopica* (de preferat, paromomicinul).
- *Leishmanioza mucoaselor:* se recomandă Sb^v (20 mg/kgcorp, 30 de zile).
  - Pacienții trebuie supravegheați pe termen lung, recăderile și eșecul terapiei fiind rare.
  - AmB și, probabil, miltefosin pot fi utilizate în caz de recăderi sau eșecul terapiei.

TRIPANOSOMIAZELE

BOALA CHAGAS

Microbiologie și patogeneză

Boala Chagas sau tripanosomiaza americană este cauzată de *Trypanosoma cruzi*, care se transmite la gazdele mamifere de către insectele reduviide hematofage. Microorganismele diseminează pe cale limfatică și sangvină, adesea parazitând sever țesuturile musculare.

Epidemiologie

T. cruzi este întâlnită doar în America și produce boala în zonele rurale sărace din Mexic și America Centrală și de Sud. Se estimează că sunt infestate aproximativ 8 milioane de persoane, cu 14 000 de decese anual.

Manifestări clinice

O zonă tumefiată, eritematoasă și indurată (chagomul), cu limfadenopatie locală precede de obicei starea de rău, febra, anorexia și edemul feței și al extremităților inferioare.

- Semnul Romaña – edemul nedureros unilateral al țesuturilor palpebrale și perioculare – apare atunci când poarta de intrare este la nivelul conjunctivei.
- Infecția acută se vindecă spontan în 4-8 săptămâni, pacientul intrând în faza asimptomatică a infecției cronice.
- Boala cronică simptomatică devine evidentă după ani sau zeci de ani de la infecția inițială.
  - Simptomele cardiace sunt frecvente și includ: tulburări de ritm, cardiomiopatie segmentală sau dilatativă și tromboembolie.

- Pacienţii pot prezenta megaesofag, suferind de disfagie, odinofagie, dureri toracice şi regurgitaţii.
- Poate apărea megacolon, care determină dureri abdominale, constipaţie cronică, formarea de fecalom, ocluzie şi volvulus.

Diagnostic

Examenul microscopic al sângelui anticoagulant proaspăt, al frotiurilor în strat subţire sau în picătură groasă poate evidenţia microorganismul în cazul bolii Chagas acută. Testele serologice nu au rol diagnostic în boala acută. Boala Chagas este diagnosticată prin detectarea anticorpilor IgG specifici. Având în vedere frecvenţa rezultatelor fals-pozitive, se recomandă ca pozitivitatea printr-o metodă să fie confirmată de cel puţin alte două metode.

TRATAMENT Boala Chagas

- Pentru tratamentul bolii Chagas sunt disponibile doar două medicamente – nifurtimox şi benznidazol –niciunul în întregime eficace.
  - Nifurtimoxul (8-10 mg/kgcorp/zi, divizate în 4 doze orale, 90-120 de zile) reduce durata simptomelor, nivelul parazitemiei şi rata deceselor, dar asigură vindecarea parazitologică doar în 70% dintre cazuri.
  - Benznidazolul (5 mg/kgcorp divizat în 2 sau 3 doze, 60 de zile) este medicamentul de elecţie în America Latină şi asigură vindecarea parazitologică în 90% dintre cazuri.
  - Ambele medicamente au o serie de efecte secundare.
- Tratamentul bolii Chagas cronice este controversat; nu există studii care să demonstreze eficacitatea. Totuşi, un grup de specialişti convocaţi de CDC recomandă ca pacienţii cu vârsta > 50 de ani cu infestaţie prezumptivă cronică cu *T. cruzi* să primească tratament.

BOALA SOMNULUI

Microbiologie şi epidemiologie

Boala somnului sau tripanosomiaza africană umană (TAU) este produsă de paraziţi aparţinând complexului *Trypanosoma brucei*, fiind transmisă la om de musca ţeţe.

- *T. b. rhodesiense* produce forma est-africană şi *T. b. gambiense* determină forma vest-africană; aceste două forme sunt boli distincte din punct de vedere epidemiologic şi clinic.
- Omul este singurul rezervor pentru *T. b. gambiense*; infestaţia apare în primul rând la populaţia rurală şi rareori apare la turişti. Rezervorul pentru *T. b. rhodesiense* este reprezentat de antilope şi bovine; turiştii se pot infesta când călătoresc în zone cu animale şi vectori infestanţi.
- TAU a fost aproape eradicată în anii 1960, dar au reapărut cazuri în anii 1990. În anul 2004 au fost raportate 50 000-70 000 de cazuri noi.

Manifestări clinice

Se caracterizează prin apariţia unui şancru tripanosomial la aproximativ o săptămână după muşcătura unei muşte ţeţe infestate. Se produce o boală febrilă sistemică, fără implicarea SNC (stadiul I al bolii), care evoluează în timp ce paraziţii diseminează pe cale hematogenă şi limfatică.

- Puseurile febrile înalte durează câteva zile şi sunt separate de perioade afebrile. Pot apărea, de asemenea, stare de rău, cefalee, artralgii, hepatosplenomegalie şi alte manifestări nespecifice.
- Limfadenopatia cu ganglioni nedureroşi, discreți, de consistență elastică, este marcantă în infestația cu *T. b. gambiense*. Mărirea volumului ganglionilor din triunghiul cervical posterior (semnul Winterbottom) este o caracteristică clasică.
- Invazia SNC (stadiul II al bolii) este caracterizată printr-o stare de indiferență progresivă şi somnolență în timpul zilei, uneori alternând cu stare de agitație şi insomnie. Semnele extrapiramidale pot include mişcări coreiforme, tremurături şi fasciculații; ataxia este frecventă.
- Infestația produsă de *T. b. rhodesiense* este mult mai acută şi, netratată, poate duce la deces în decurs de câteva săptămâni sau luni; spre deosebire de aceasta, infestația cu *T. b. gambiense* poate evolua lent luni sau chiar ani.

Diagnostic

Diagnosticul necesită decelarea parazitului în lichidul exprimat din şancru, în frotiul sangvin în strat subțire sau în picătură groasă, aspiratul din ganglionii limfatici sau din măduva hematogenă şi LCR.

- Parazitemia este mai probabilă în stadiul I de boală față de stadiul II şi mai degrabă la pacienții infestați cu *T. b. rhodesiense* decât la cei cu *T. b. gambiense*.
- Examinarea LCR este obligatorie la toți pacienții suspecți de această boală. Creşterea presiunii de deschidere, a nivelului proteinelor şi a numărului de celule mononucleare sunt frecvente.

TRATAMENT **Boala somnului**

Stadiul I al bolii

- *T. b. rhodesiense:* suramina (o doză test de 100-200 mg, urmată de 20 mg/kgcorp i.v. în zilele 1, 5, 12, 18 şi 26).
  - Cele mai importante efecte secundare ale suraminei sunt: reacțiile de hipersensibilitate şi afectarea renală.
  - Înainte de administrarea fiecărei doze este obligatorie efectuarea de analize urinare. Tratamentul trebuie oprit dacă apar hematuria, proteinuria şi cilindrii urinari.
- *T. b. gambiense:* pentamidină (4 mg/kgcorp/zi i.m. sau i.v., 10 zile).
  - Efectele secundare grave includ: nefrotoxicitate, afectare hepatică, neutropenie, hipoglicemie şi abcese sterile.
  - Suramina este agentul alternativ.

Stadiul II de boală

- *T. b. rhodesiense:* melarsoprol (2-3,6 mg/kgcorp/zi divizat în 3 doze, 3 zile; după o săptămână, 3,6 mg/kgcorp/zi divizat în 3 doze, 3 zile; după o săptămână, se repetă ultima schemă). Pentru a reduce encefalopatia determinată de melarsoprol, se administrează prednisolone (1 mg/kgcorp până la o doză maximă zilnică de 40 mg; tratamentul se inițiază cu 1-2 zile înainte de prima doză de melarsoprol şi se continuă până la ultima doză).
- *T. b. gambiense:* eflornitina (100 mg/kgcorp i.v. x 4/zi, 2 săptămâni) este medicamentul de elecție, iar melarsoprolul este agentul alternativ.

Microbiologie și epidemiologie

Toxoplasmoza este cauzată de parazitul intracelular *Toxoplasma gondii*; gazda definitivă este pisica și animalele pe care aceasta le vânează. Principala cale de transmitere la om este ingestia de chisturi tisulare din solul contaminat, alimente (de exemplu, carne nepreparată termic) sau apă.

- Aproximativ o treime dintre femeile care vin în contact cu *Toxoplasma gondii* în timpul sarcinii transmit parazitul fătului, riscul de transmitere fiind de 65% dacă infestația maternă este dobândită în trimestrul al treilea de sarcină.
- În SUA și în majoritatea statelor europene, rata seroconversiei crește cu vârsta și gradul de expunere; 10-67% dintre persoanele cu vârsta > 50 de ani sunt seropozitive.

Patogeneză

Atât imunitatea celulară, cât și cea umorală sunt importante, dar infestația subclinică persistă de obicei toată viața. Pacienților imunocompromiși le lipsesc factorii necesari controlului infestației, consecințele fiind distrucția locală progresivă și insuficiența de organ.

Manifestări clinice

La persoanele cu sistem imunitar intact, boala este de obicei asimptomatică (80-90% dintre cazuri), autolimitantă și nu necesită tratament. Spre deosebire de aceștia, pacienții imunocompromiși, inclusiv nou-născuții, pot dezvolta boală gravă, implicând de obicei SNC.

- Cea mai comună manifestare a toxoplasmozei la pacienții imunocompetenți este limfadenopatia cervicală; ganglionii limfatici sunt nedureroși și discreți. La 20-40% dintre pacienți, pot apărea limfadenopatie generalizată, febră > 40^0, cefalee, stare de rău și oboseală. Boala clinică se rezolvă în câteva săptămâni, deși limfadenopatia poate persista câteva luni.
- Pacienții imunocompromiși prezintă toxoplasmoză acută prin reactivarea unei infestații latente în 95% dintre cazuri; restul de 5% sunt datorate achiziției de noi paraziți.
  - Manifestările afectării SNC includ: encefalopatie, meningoencefalită și formațiuni lezionale. Pacienții prezintă modificări ale statusului mintal (75%), febră (10-72%), crize epileptice (33%), cefalee (56%) și semne neurologice de focar (60%). Cel mai frecvent implicate sunt: trunchiul cerebral, ganglionii bazali, glanda hipofiză și joncțiunea corticomedulară.
  - Alte organe care pot fi afectate sunt: plămânii, tractul GI, tegumentele, ochii, inima și ficatul. Pneumonia toxoplasmozică poate fi confundată cu cea produsă de *Pneumocystis* deoarece afectează același tip de pacienți și manifestările clinice sunt similare (adică febră, dispnee și tuse neproductivă care evoluează rapid către insuficiență respiratorie).
- Infestația congenitală, care în SUA afectează în fiecare an aproximativ 400-4 000 de nou-născuți, poate fi inițial asimptomatică, dar se poate reactiva și afectează ulterior, după zeci de ani, diferite organe (de exemplu, corioretinita).
- *Toxoplasma* cauzează aproximativ 35% dintre toate cazurile de corioretinită în SUA și Europa, majoritatea fiind considerate a fi produse de infestația

congenitală. Manifestările corioretinitei sunt: vedere neclară, afectare maculară cu pierderea vederii centrale, scotoame, fotofobie și dureri oculare. Examenul oftalmologic evidențiază pete alb-gălbui asemănătoare bumbacului, cu margini hiperemice greu de distins. Leziunile mai vechi apar ca niște pete albe, cu margini bine delimitate și puncte negre.

Diagnostic

Culivarea parazitului este dificil de realizat, acest lucru fiind posibil doar în laboratoare specializate. Cu toate acestea, serologia este metoda de diagnostic principală.

- Rezultatele măsurării nivelurilor IgM, IgG și a aviditații anticorpilor pot fi combinate pentru a determina când a apărut infestația. (De reținut că IgM persistă > 1 an.) Aceste teste, împreună cu un panou mai larg de teste serologice, pot fi efectuate la laboratorul de referință pentru *Toxoplasma* de la Palo Alto Medical Foundation (www.pamf.org/serology/clinicianguide.html).
- La pacienții imunocompromiși, un diagnostic clinic suspect se bazează pe manifestările clinice, istoricul expunerii (de exemplu, un titru IgG pozitiv) și evaluarea radiologică. Examinarea radiologică evidențiază leziuni bilaterale cu contrast crescut, în mod tipic în ganglionii bazali și joncțiunea corticomedulară. Aceste leziuni pot fi dificil de deosebit de limfomul cerebral, deși acesta din urmă constă mai frecvent dintr-o singură leziune. Pentru diagnosticul definitiv, poate fi necesară biopsia cerebrală.
- Diagnosticul toxoplasmozei congenitale se bazează pe PCR a lichidului amniotic (pentru a detecta prezența genei B1 a parazitului) și pe persistența anticorpilor IgG și titrul pozitiv al IgM, determinat după o săptămână de la naștere; determinarea titrului IgG trebuie să fie repetată la fiecare 2 luni.
- Toxoplasmoza oculară se diagnostichează prin detectarea leziunilor tipice la examenul oftalmologic și demonstrarea titrului IgG pozitiv în ser și fluidele oculare.

TRATAMENT **Toxoplasmoza**

- La pacienții imunocompetenți care prezintă doar limfadenopatie, nu este necesar tratamentul, cu excepția cazului în care prezintă simptome severe și persistente.
- La pacienții imunocompromiși, se administrează pirimetamină plus sulfadiazină. În zonele sărace din punct de vedere economic, o alternativă eficientă este trimetoprim-sulfametaxozolul (TMP-SMX, o tabletă forte zilnic).
  - Pentru pacienții care nu pot lua TMP-SMX, alternativele sunt: dapsonă plus pirimetamină sau atovaquone cu sau fără pirimetamină.
- Infestația congenitală se tratează zilnic, pentru un an, cu piritamină (1 mg/kgcorp), sulfadiazină (100 mg/kgcorp) și acid folic administrate p.o.
- Tratamentul pentru toxoplasmoza oculară constă în piritamină și sulfadiazină sau clindamicină, 30 de zile.

Chimioprofilaxie

Riscul de boală este foarte înalt la pacienții cu SIDA care sunt seropozitivi pentru *T. gondii* și care au un număr de limfocite T CD4+ < 100/μL. Ca profilaxie împotriva pneumoniei cu *Pneumocytis* și toxoplasmoza, se poate administra

la aceşti pacienţi TMP-SMX (o tabletă forte zilnic). Profilaxia primară şi cea secundară trebuie oprite dacă, după instituirea tratamentului antiretroviral, numărul de limfocite T CD4+ > 200/μL timp de 3 luni.

Măsuri personale de protecție

Infestaţia cu *Toxoplasma* poate fi prevenită prin evitarea consumului de carne nepreparată termic şi a contactului cu materiale contaminate cu oochisturi (de exemplu, cutia cu nisip a pisicii).

Pentru mai multe informații, vezi Reed S. L., Davis CE: Laboratory Diagnosis of Parasitic Infections, cap. E25; Moore T. A.: Pharmacology of Agents Used to Treat Parasitic Infections, cap. e26; și White N. J., Breman J. G.: Atlas of Blood Smears of Malaria and Babesiosis, cap. e27; Moore T. A.: Agents Used to Treat Parasitic Infections, cap. 208, p. 1688; Vannier E., Gelfand J. A.: Babesiosis, cap. 211, p. 1706; Sundar S.: Leishmaniasis, cap. 212, p. 1709; Kirchhoff L. V., Rassi A. Jr.: Trypanosomiasis, cap. 213, p. 1716; și Kim K., Kasper L. H.: *Toxoplasma* Infections, cap. 214, p. 1722, în HPIM-18.

CAPITOLUL 118
Infestațiile cu helminți și ectoparaziți

HELMINȚI

NEMATODE

Nematodele sau viermii cilindrici care au semnificaţie clinică pot fi clasificaţi în nematode tisulare şi nematode intestinale.

Infestațiile cu nematode tisulare

Cu excepţia trichinelozei, aceste infestaţii sunt cauzate de stadiile larvare invazive care nu ajung la maturitate în gazda umană.

Trichineloza

Microbiologie şi epidemiologie Infestaţia umană este cauzată de opt specii de *Trichinella*; două dintre aceste specii au distribuţie universală: *T. spiralis* şi *T. pseudospiralis*.

- Boala apare după ingestia de carne (de obicei, de porc) care conţine larve închistate de *Trichinella*.
  - Larvele invadează mucoasa intestinului subţire.
  - După o săptămână, viermii femelă eliberează noi larve, care migrează prin circulaţia sangvină către musculatura striată şi care se închistează.
- Răspunsul imun al gazdei are un efect scăzut asupra larvelor cu sediul în musculatură.
- În SUA sunt raportate anual aproximativ 12 noi cazuri de trichineloză.

Manifestări clinice. Majoritatea infestațiilor ușoare (< 10 larve pe gramul de masa musculară) sunt asimptomatice, în timp ce infestațiile grave (peste 50 de larve pe gramul de masa musculară) pot pune viața în pericol.

- În prima săptămână de boală, un număr mare de paraziți care invadează intestinul determină diaree, durere abdominală, constipație, greață și/sau vărsături.
- În a doua săptămână de boală, pacientul prezintă simptome legate de migrarea larvară și invazia musculară: reacții de hipersensibilitate cu febră și hipereozinofilie, edem facial și periorbital, și hemoragii subconjunctivale, retiniene și la nivelul patului unghial. Cele mai frecvente cauze de deces sunt: miocardita cu aritmii sau insuficiența cardiacă.
- La 2-3 săptămâni de la infestație, larvele închistate din mușhi produc miozită, mialgii, edem muscular și slăbiciune musculară, în special la nivelul mușchilor extrinseci oculari, al bicepșii, maseterilor, mușchilor gâtului, mușchilor spinali inferiori și diafragmului.
- Atingând un maxim după 3 săptămâni de la infestație, simptomele scad treptat în intensitate în timpul unei convalescențe prelungite.

Diagnostic. La 90% dintre pacienți apare eozinofilie, care poate atinge un nivel mai mare de 50% intre a doua și a patra săptămână de la infestație.

- Creșterea titrului anticorpilor specifici antiparazitari la trei săptămâni după infestație confirmă diagnosticul.
- Detectarea larvelor prin examinarea microscopică a cel puțin un gram de țesut muscular proaspăt (nu secțiuni histologice) confirmă, de asemenea, diagnosticul. Cea mai mare aglomerare de paraziți este prezentă în vecinătatea inserțiilor tendinoase.

TRATAMENT **Trichineloza**

- Mebendazolul (200-400 mg x 3/zi, 3 zile, apoi 400 mg x 3/zi, 8-14 zile) sau albendazolul (400 mg x 2/zi, 8-14 zile) sunt active pe paraziții în stadiul enteric, dar eficacitatea lor împotriva larvelor închistate nu este încă demonstrată.
- Glucocorticoizii (de exemplu, prednison, 1 mg/zi, 5 zile) sunt utili pentru miozita severă și miocardită.

Profilaxie Larvele pot fi distruse prin prepararea termică a cărnii de porc, până când culoarea acesteia nu mai este rozată, sau prin congelare la -15^0, timp de 3 săptămâni; aceste metode sunt utile și în prevenirea infestației cu majoritatea speciilor de *Trichinella*.

Larva migrans viscerală și oculară

Microbiologie și epidemiologie. Oamenii sunt gazde accidentale pentru nematodele care produc Larva migrans viscerală și oculară. Majoritatea cazurilor sunt produse de ascaridul canin *Toxocara canis*. Infestația apare când oamenii – cel mai frecvent copiii preșcolari – ingerează sol contaminat cu fecale de câine care conțin ouă de *T. canis*. Larvele penetrează mucoasa intestinală și ajung prin fluxul sangvin la diferite organe (de exemplu, plămâni, ficat, SNC), provocând răspunsuri granulomatoase eozinofilice intense.

Manifestări clinice. Simptomele caracteristice sunt: febră, stare de rău, anorexie, scădere în greutate, tuse, wheezing, erupții, hepatosplenomegalie și eozinofilie

marcată, ce poate atinge 90%. De obicei, boala oculară apare la copiii mai mari sau la adulţii tineri şi se caracterizează prin apariţia unei formaţiuni eozinofilice care seamănă cu retinoblastomul, endoftalmită, uveită şi/sau corioretinită.

Diagnostic Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin testul ELISA pentru anticorpii toxocarici. Examenul materiilor fecale pentru identificarea ouălor nu are nicio valoare deoarece larvele nu se dezvoltă până la stadiul adult pentru a fi capabile să producă ouă.

TRATAMENT **Larva migrans oculară și viscerală**

- Majoritatea infestaţiilor cu *Toxocara* sunt autolimitante și se rezolvă fără tratament specific.
- În cazul formei severe de boală, glucocorticoizii reduc complicaţiile inflamatorii.
- Nu s-a dovedit că medicamentele antihelmintice , inclusiv mebendazolul şi albendazolul, modifică evoluţia bolii.
- Tratamentul bolii oculare constă în albendazol (800 mg x 2/zi) şi glucocorticoizi pentru 5-20 de zile.

Larva migrans cutanată este cauzată de larvele viermilor cu cârlig, de obicei viermele cu cârlig al câinelui sau al pisicii, *Ancylostoma braziliense*. Larvele din solul contaminat penetrează pielea omului, formând leziuni eritematoase, pruriginoase de-a lungul traiectelor sinuoase ale larvelor, înaintând cu câţiva centimetri în fiecare zi. Ivermectinul (o singură doză de 200 μg/kg) sau albendazolul (200 mg x 2/zi, 3 zile) pot ameliora simptomele acestei infestaţii autolimitante.

Infestațiile intestinale cu nematode

Peste un miliard de oameni de pe tot cuprinsul globului sunt infectaţi cu nematode intestinale, mai frecvent în regiunile cu sanitaţie precară, în special în ţările subdezvoltate din regiunea tropicală şi subtropicală. Deoarece majoritatea paraziţilor helmintici nu se autoreproduc, boala clinică (spre deosebire de infestaţia asimptomatică) necesită în general o şedere prelungită într-o regiune endemică şi este legată de intensitatea infestării.

Ascaridoza

Microbiologie. Ascaridoza este cauzată de *Ascaris lumbricoides*, cel mai mare nematod intestinal, care poate atinge până la 40 cm lungime.

- Oamenii – în special copiii mici – se infestează prin ingestia de sol contaminat cu fecale care conţin ouă de ascarid.
- Larvele eclozează în intestin, invadează mucoasa, migrează spre plămâni, penetrează alveolele, ajung apoi în arborele bronşic şi se întorc prin înghiţire în intestinul subţire unde se dezvoltă până la stadiul de viermi adulţi, fiecare femelă producând până la 240 000 de ouă pe zi, care sunt eliminate prin materiile fecale.

Manifestări clinice. Cele mai multe infestaţii sunt asimptomatice, deoarece încărcătura de viermi este mică. În timpul fazei pulmonare a migrării larvare (după aproximativ 9-12 zile de la ingestia ouălor), pacienţii pot dezvolta tuse şi disconfort substernal, ocazional însoţite de dispnee sau spută cu striaţii sangvinolente, febră şi eozinofilie.

- Poate apărea pneumonia eozinofilică (sindromul Löffler).
- În infecțiile masive, un bolus mare de viermi agregați poate produce ocazional dureri, ocluzia intestinului subțire, perforare, invaginare, volvulus, obstrucție biliară și colică biliară sau pancreatită.

Examene de labortor Ouăle de Ascaris (65 pe 45 μm) pot fi detectate în eșantioane de materii fecale. Uneori, viermii adulți se pot elimina prin materiile fecale sau prin cavitatea bucală.

TRATAMENT **Ascaridoza**

O singură doză de albendazol (400 mg), mebendazol (500 mg) sau ivermectin (150-200 μg/kgcorp) este eficientă. Pirantel pamoatul (o singură doză de 11 mg/kgcorp; doza maximă, 1 g) este sigur de administrat în sarcină.

Viermii cu cârlig

Microbiologie *Ancylostoma duodenale* și *Necator americanus* provoacă infestații la om. Larvele infectante prezente în sol penetrează pielea, migrează la plămâni prin fluxul sangvin, invadează alveolele, urcă în arborele bronșic, sunt înghițite și ajung în intestinul subțire unde se maturizează, devenind viermi adulți, se atașează la mucoasă aspirând sânge (0,2 mL/zi pntru fiecare vierme adult de *Ancylostoma*) și lichid interstițial.

Manifestări clinice Majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice. Infestația cronică determină deficiență de fier și – la persoanele subnutrite – anemie progresivă și hipoproteinemie, slăbiciune musculară și dispnee. Larvele pot cauza o erupție pruriginoasă („prurit de pământ") la locul penetrării cutanate și tracturi sinuoase prin migrarea subcutanată (similar cu larva migrans cutanat).

Examene de laborator Ouăle viermilor cu cârlig (40 pe 60 μm) pot fi detectate în eșantioane de materii fecale. Procedeele de concentrare a materiilor fecale pot fi necesare pentru detectarea infestațiilor ușoare.

TRATAMENT **Viermii cu cârlig**

- Albendazolul (400 mg, o singură doză), mebendazol (500 mg, o singură doză) sau pirantel pamoatul (11 mg/kgcorp, 3 zile) sunt eficiente. Dacă este necesar, trebuie asigurate suport nutrițional și suplimentare cu fier, împreună cu tratamentul antiparazitar.

Strongiloidoza

Microbiologie și epidemiologie Spre deosebire de alți helminți, *Strongyloides stercoralis* se poate înmulți în gazda umană, permițând întreținerea ciclurilor de autoinfecție prin producerea internă a larvelor infectante.

- Infestația apare când larvele filariforme din solul contaminat cu fecale penetrează pielea sau mucoasele.
  - Larvele sunt transportate la plămâni pe cale sangvină, unde invadează alveolele, pătrund apoi în arborele bronșic, în căile aeriene superioare și sunt înghițite, ajungând în intestinul subțire. Aici larvele se maturizează și penetrează mucoasa intestinală proximală; ouăle se fixează în mucoasa intestinală.

- Larvele rabditiforme sunt eliminate împreună cu materiile fecale î sol sau se pot dezvolta direct în larve filariforme care penetrează peretele colonic sau pielea perianală, intrând în circulația sangvină, realizând continua reinfecție internă.

- Autoinfecţia este limitată de factori necunoscuţi ai sistemului de apărare a gazdei, a cărei perturbare (de exemplu, prin terapie cu glucocorticoizi) poate duce la hiperinfecție.

Manifestări clinice În strogiloidoza necomplicată, apar manifestări cutanate şi/sau abdominale, cum ar fi urticaria recurentă, larva currens (o erupţie patognomonică eritematoasă, pruriginoasă, serpiginoasă, care avansează cu viteză de până la 10 cm pe oră în decursul migrării larvare), dureri abdominale, greaţă, diaree, sângerări şi scădere în greutate.

- Boala diseminată implică ţesuturile extraintestinale şi extrapulmonare: sistemul nervos central, peritoneul, ficatul şi rinichii.
  - Septicemia cu germeni Gram-negativi, pneumonia sau meningita pot complica sau domina evoluția clinică.
  - Boala poate fi fatală la pacienții tratați cu glucocorticoizi; infestația diseminată apare rar la pacienții infectați cu HIV-1.
- Eozinofilia fluctuantă este frecventă în strongiloidoza necomplicată, dar este rară în forma diseminată.

Diagnostic Un singur examen coproparazitologic detectează larvele rabditiforme (aproximatiov 250 µm lungime) la o treime dintre cazurile de strongiloidoză necomplicată. În probele de conţinut duodenojejunal, se pot evidenția paraziţii dacă examenele coproparazitologice repetate sunt negative.

- Anticorpii pot fi detectaţi prin metoda ELISA.
- În strongiloidoza diseminată, larvele filariforme trebuie căutate la examenul coproparazitologic şi în probele obţinute din alte zone posibile de localizare a larvelor migratoare (de exemplu, spută, lichid de lavaj bronhoalveolar, lichid de drenaj chirurgical).

TRATAMENT **Strongiloidoza**

- Ivermectinul (200 µg/kg corp/zi, 2 zile) este mai eficace decât albendazolul (400 mg/zi, 3 zile). Pacienţii asimptomatici trebuie trataţi din cauza posibilităţii hiperinfecţiei fatale tardive.
- Pacienţii cu strongiloidoză diseminată primesc tratament cu ivermectin pentru ≥ 5-7 zile (sau până la eradicarea parazitului).

Enterobiaza

Microbiologie şi epidemiologie Enterobiaza (oxiuraza) este cauzată de *Enterobius vermicularis* şi afectează aproximativ 40 de milioane de persoane în SUA (în special copii).

- Femela purtătoare de ouă migrează în timpul nopţii de la nivelul cecului în regiunea perianală şi elimină până la 10 000 de ouă care devin infectante în câteva ore.
- Autoinfecţia şi transmiterea interumană apare prin grataj perianal şi transportul ouălor infectate la gură.

Manifestări clinice Pruritul perianal este simptomul principal şi adesea se accentuează în timpul nopţii. Eozinofilia este rară.

Diagnostic Ouăle (55 pe 25 μm şi aplatizate pe o parte) sunt detectate la examinarea microscopică a unei benzi de acetat de celuloză aplicată dimineaţa în regiunea perianală.

TRATAMENT **Enterobiaza**

- Toate persoanele afectate trebuie tratate cu o doză de mebendazol (100 mg), albendazol (400 mg) sau pirantel pamoat (11 mg/kgcorp, maximum 1 g), care se repetă după două săptămâni. Toate persoanele care locuiesc în aceeaşi casă trebuie, de asemenea, trataţi pentru a elimina rezervoarele pentru o potenţială reinfecţie.

Filarioza şi infestaţiile înrudite

Filariile, care infectează peste 170 de milioane de persoane pe tot globul, sunt nematode localizate în ţesutul subcutanat şi în vasele limfatice. De obicei, infestaţia apare doar prin expuneri repetate şi prelungite la larvele infectate; cu toate acestea, filarioza este în mod caracteristic mai intensă şi acută la persoanele nou expuse în comparaţie cu nativii din zonele endemice.

- Filariile au un ciclu de viaţă complex, incluzând stadiul larval infectant (gazde sunt insectele) şi stadiul de viermi adulţi (gazda este omul).
  - Microfilariile (200-250 μm lungime, 5-7 μm lăţime) rezultă din adulţi şi fie circulă prin sânge, fie migrează prin piele.
  - Microfilariile sunt ingerate de vectorul artropod, unde, în 1-2 săptămâni se dezvoltă larvele infectante.
- *Wolbachia*, un endosimbiont asemănător cu Rickettsia, se găseşte în toate stadiile paraziţiilor *Brugia, Wuchereria, Mansonella* şi *Onchocerca* şi a devenit o ţintă pentru chimioterapia antifilarială.

Filarioza limfatică

Microbiologie Filarioza limfatică este cauzată de *Wuchereria bancrofti* (cel mai frecvent), *Brugia malayi* sau *B. timori*, care sunt localizate în canalele limfatice şi în ganglionii limfatici, unde produc lezare inflamatorie.

Manifestări clinice Principalele manifestări clinice sunt: microfilaremia subclinică, hidrocelul, adenolimfangita acută (ADL) şi boala limfatică cronică.

- ADL se asociază cu febră înaltă, inflamaţie limfatică şi edem tranzitor local. În filarioza bancroftiană şi cea brugiană pot fi implicate atât extremităţile inferioare, cât şi cele superioare, dar *W. bancrofti* afectează aproape exclusiv limfaticele genitale.
- ADL poate evolua spre obstrucţie limfatică şi elefantiazis cu edem dur, îngroşarea ţesuturilor subcutanate şi hiperkeratoză. Este obişnuită suprainfectarea bacteriană.

Diagnostic Identificarea parazitului este dificilă, dar microfilariile pot fi găsite în sângele periferic, în lichidul din hidrocel şi, ocazional, în alte lichide corporale.

- Momentul recoltării sângelui este esenţial şi trebuie să se bazeze pe periodicitatea microfilariilor în zona endemică implicată (în principal nocturnă în majoritatea regiunilor).

- Există două teste pentru detectarea antigenelor circulante ale *W. bancrofti*. Reacția de polimerizare în lanț (PCR), bazată pe analiza AND-ului *W. bancrofti* și *B. malayi* în sânge, a fost, de asemenea, perfecționată.
- Ecografia de înaltă frecvență (cu tehnici Doppler) a scrotului la bărbați sau a sânilor la femei poate identifica paraziții mobili.
- Prezența anticorpilor antifilariali sprijină diagnosticul, dar reacțiile încrucișate cu alte infestații antihelmintice determină o interpretare dificilă a acestor caracteristici.

TRATAMENT **Filarioza limfatică**

- Pacienții cu filarioză limfatică activă (definită prin microfilaremie, pozitivitatea antigenului sau prezența de viermi adulți detectați la ecografie) trebuie tratați cu dietilcarbamazină (DEC; 6 mg/kgcorp/zi, 12 zile). Ca alternativă cu eficacitate în eliminarea macrofilariilor se recomandă albendazol (400 mg x 2/zi, 21 de zile, sau albendazol și DEC, zilnic, 7 zile și doxiciclină (100 mg x 2/zi, 4-6 săptămâni).
- O doză unică de albendazol (400 mg) combinată cu DEC (6 mg/kgcorp) sau ivermectin (200 µg/kgcorp) are activitate eficientă de distrugere a microfilariilor, utilizându-se în campaniile de eradicare a filariozei limfatice.
- La pacienții cu filarioză limfatică cronică, tratamentul se concentrează pe igienă, prevenirea suprainfectării bacteriene și fizioterapie. Tratamentul medicamentos se administrează pacienților cu infestație activă.

Oncocercoza

Microbiologie și epidemiologie Oncocercoza („cecitatea riverană“) este cauzată de nematodul *Onchocerca volvulus*, care infestează 37 de milioane de persoane pe tot globul și se transmite prin înțepătura unei muște negre infestate, care își are habitatul de-a lungul cursurilor râurilor repezi și a torentelor de apă.

- Larvele depuse în tegument prin înțepătura unei muște negre infectante se dezvoltă în viermi adulți (dimensiunile femelei și ale masculului adult sunt de aproximativ 40-60 cm și, respectiv, 3-6 cm) care se găsesc în nodulii subcutanați (oncocercomata). După 7 luni până la 3 ani de la momentul infestației, femelele purtătoare eliberează microfilariile care migrează din nodul și se concentrează în derm.
- Spre deosebire de filarioza limfatică, oncocercoza se caracterizează prin faptul că microfilariile produc leziunile inflamatorii.

Manifestările clinice Oncocercoza are în principal manifestări dermatologice (o erupție intens pruriginoasă papulară sau oncocercomata ferm, nedureros), dar afectarea vizuală este cea mai gravă complicație la pacienții cu infestație moderată sau masivă.

- Conjunctivita cu fotofobie este o manifestare timpurie a bolii.
- Keratita sclerozantă (cauza cea mai frecventă a orbirii prin oncocercoză în Africa, afectând 1-5% dintre pacienți), uveita anterioară, iridociclita și glaucomul secundar din cauza deformării pupilare sunt cele mai grave complicații oculare.

Diagnostic Diagnosticul definitiv se bazează pe identificarea viermelui adult într-un nodul excizat sau a microfilariilor într-un fragment de piele.

- Evaluarea anticorpilor specifici și PCR pentru detectarea ADN-ului oncocercal se efectuează în laboratoare de referință.
- Eozinofilia și nivelul seric crescut al IgE sunt frecvente, dar nespecifice.

TRATAMENT Oncocercoza

- Ivermectinul (o doză unică de 150 μg/kgcorp), administrat anual sau la 6 luni, distruge microfilariile și este medicamentul de elecție în oncocercoză.
  - În regiunile africane unde *O. volvulus* este co-endemic cu *Loa loa*, ivermectinul este contraindicat din cauza riscului de encefalopatie gravă post-tratament.
  - Tratamentul cu doxiciclină pentru 6 săptămâni este macrofilaristatic, sterilizând femelele adulte pentru o perioadă lungă de timp, și, de asemenea, țintește endosimbiontul *Wolbachia*.
- Nodulii la nivelul capului trebuie excizați din cauza riscului de infecție oculară.

TREMATODELE

- Trematodele sau viermii plați pot fi clasificați în funcție de țesutul invadat: sânge, arbore biliar, intestine și plămâni.
- Ciclul de viață include o gazdă definitivă – un mamifer (de exemplu, oamenii) în care viermii adulți produc ouă prin înmulțire sexuată – și o gazdă intermediară (de exemplu, melcii), în care miracidiile se înmulțesc asexuat, formând cercarii. Viermii nu se multiplică în gazda definitivă.
- Infestația umană apare fie prin penetrația pielii, fie prin ingestie.
- Infestația cu trematode care migrează prin sau sunt fixate în țesuturi se asociază cu un grad moderat până la înalt de eozinofilie.

Schistosomiaza

Microbiologie și epidemiologie Cinci specii cauzează schistosomiaza umană: speciile intestinale *Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. mekongi* și *S. intercalatum,* și specia urinară *S. haematobium*.

- După ce cercarii infectanți penetrează pielea intactă, ei se maturează în schistosomulă și migrează de-a lungul vaselor limfatice și al venelor la plămâni și, în final, la ficat. Viermii maturizați sexual migrează la venele ureterelor și ale vezicii urinare (*S. haematobium*) sau ale mezenterului (*S. mansoni, S. japonicum, S. merkongi* și *S. intercalatum)* și depun ouăle.
  - Unele ouă sunt extrudate în lumenul intestinal sau urinar, de unde sunt eliminate și pot ajunge în apă, ciclul biologic reluându-se.
  - Persistența ouălor în țesuturi determină un răspuns granulomatos din partea gazdei și fibroză.
- Schistosomele infestează 200-300 de milioane de persoane din America de Sud, Caraibe, Africa, Orientul Mijlociu și Asia de Sud-Est.

Manifestări clinice Schistosomiaza apare în trei stadii care variază în funcție de specie, intensitatea infestării și de factori care țin de gazdă.

- *Invazia cercarială*, mai frecventă în infestația cu *S. mansoni* și *S. japonicum*, cauzează o erupție maculopapulară pruriginoasă („pruritul înotătorului") 2-3 zile mai târziu.
- *Schistosomiaza acută* (febra Katayama) se manifestă la 4-8 săptămâni de la invazia cutanată ca o afecțiune asemănătoare bolii serului, caracterizată prin febră, limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie și eozinofilie semnificativă.
- *Schistosomiaza cronică* determină manifestări care depind în primul rând de specia de *Schistosoma* implicată.
  - Speciile intestinale cauzează dureri colicative abdominale, diaree sangvinolentă, anemie, hepatosplenomegalie, hipertensiune portală și varice esofagiene cu sângerare.
  - Speciile urinare determină disurie, polakiurie, hematurie, obstrucție cu hidroureter și hidronefroză, fibroza granuloamelor vezicale și dezvoltarea tardivă de carcinoame cu celule scuamoase ale vezicii urinare.
  - Pot apărea boala pulmonară (de exemplu, endarterită obliterantă, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar) și afectarea SNC (de exemplu, epilepsie jacksoniană, mielită transversă), fiind cauzate de granuloame și fibroză.

Diagnostic Diagnosticul se bazează pe istoricul geografic, manifestările clinice și prezența de ouă de schistosoma în materiile fecale.

- Testele serologice pentru detectarea anticorpilor antischistosome pot avea rezultate pozitive înainte ca ouăle să fie depistate în materiile fecale.
- De asemenea, infestația poate fi depistată prin examinarea probelor de țesut obținute prin biopsie rectală.

TRATAMENT **Schistosomiaza**

- Deoarece tratamentul antischistosomial nu are impact semnificativ asupra viermilor maturi, terapia inițială pentru schistosomiaza acută constă în măsuri suportive și tratament cu corticosteroizi.
  - După rezolvarea fazei acute critice, o singură zi de tratament cu praziquantel (20 mg/kgcorp x 2/zi pentru infestația cu *S. mansoni, S. intercalatum* și *S. haematobium*, 20 mg/kgcorp x 3/zi pentru infestația cu *S. japonicum* și *S. mekongi*) determină vindecarea în 85% dintre cazuri și reduce numărul de ouă cu > 90%.
  - Manifestările tardive, cum este fibroza, nu se ameliorează cu tratament.

Profilaxie Persoanele care călătoresc în regiuni endemice trebuie să evite contactul cu toate organismele de apă dulce.

Trematode cu localizare hepatică (biliară)

- Clonorchiaza (cauzată de *Clonorchis sinensis*) și opisthorchiaza (produsă de *Opisthorchis viverrini* și *O. felineus*) sunt endemice în Asia de Sud-Est și Europa de Est.
  - Oamenii se infectează după ingestia metacercarilor prezenți în peștele de apă dulce infestat care nu este preparat termic; larvele migrează prin ampula lui Vater în canalele biliare unde se maturizează.
  - Majoritatea indivizilor infestați sunt asimptomatici; infestațiile cronice sau repetate determină colangită, colangihepatită, obstrucție biliară și se asociază cu colangiocarcinomul.

- Praziquantelul (25 mg/kgcorp x 3, o zi) este tratamentul pentru infestația acută.

- Fasciolaza (produsă de *Fasciola hepatica* și *F. gigantica*) este endemică în țările în care se cresc oi și are o prevalență pe glob de 17 milioane de cazuri.
  - Oamenii se infestează prin ingestia de plante acvatice infestate (de exemplu, măcrișul de baltă).
  - Boala acută apare la 1-2 săptămâni după infestație, cu febră, dureri în hipocondrul drept, hepatomegalie și eozinofilie. Infestația cronică este rareori asociată cu obstrucția canalului biliar și ciroza biliară.
  - Pentru tratament, se utilizează triclabendazolul în doză unică de 10 mg/kgcorp.
- Identificarea ouălor și a paraziților (O & P) în materiile fecale asigură diagnosticul de certitudine în această infestație.

Trematode cu localizare pulmonară Oamenii se infestează cu specii de *Paragonimus* prin ingestia de crabi sau raci de apă dulce infestați.

- Infestația acută determină hemoragie pulmonară, necroză cu formarea de chisturi și infiltrate eozinofilice parenchimatoase. Pacienții cu infestație masivă prezintă tuse cu expectorație ruginie sau spută sangvinolentă, associate cu eozinofilie în sângele periferic.
  - În infestația cronică poate predomina bronșita sau bronșiectazia.
  - De asemenea, poate fi afectat SNC, cu apariția de crize epileptice.
- Diagnosticul se bazează pe identificarea O & P în sputa sau materii fecale; de asemenea, pot fi utile și testele serologice.
- Praziquantelul (25 mg/kgcorp x 3/zi, 2 zile) este tratamentul de elecție.

CESTODELE

Cestodele sau teniile sunt viermi plați, segmentați, grupați în două categorii, în funcție de tipul de gazdă – definitivă sau intermediară – a omului. Cestodele se atașează de mucoasa intestinală prin intermediul unor ventuze de sucțiune sau șanțuri localizate la nivelul scolexului. După scolex, se află un gât scurt din care se formează proglotele (segmentele).

Infestațiile produse de *Taenia saginata* și *Taenia asiatica*

Microbiologie Omul este gazdă definitivă pentru *Taenia saginata*, viermele plat al bovinelor, și *T. asiatica*, viermele plat al porcilor, care se găsesc în jejunul superior. Ouăle sunt excretate în materiile fecale, apoi sunt ingerate de bovine sau alte erbivore (*T. saginata*) sau de porci (*T. asiatica*); larvele se închistează (cisticerci) în mușchii striați ai acestor animale. Prin ingestia cărnii de vită crude sau insuficient preparate termic, cisticercii se maturizează, devenind viermi adulți în aproximativ 2 luni.

Manifestări clinice Pacienții devin conștienți de infecție prin observarea eliminării proglotelor în materiile lor fecale, putând apărea senzații de disconfort perianal, dureri abdominale ușoare, greață, modificarea apetitului, stare de slăbiciune musculară și scădere în greutate.

Diagnostic Diagnosticul se bazează pe detectarea ouălor sau a proglotelor în materiile fecale; de asemenea, ouăle pot fi depistate în zona perianală folosind o baghetă cu o bandă de celofan (la fel ca pentru infestația cu oxiuri). Caracteristice sunt eozinofilia și creșterea titrului de IgE.

TRATAMENT **Infestațiile produse de *Taenia saginata* și *Taenia asiatica***

Tratamentul constă în administrarea unei singure doze de praziquantel (10 mg/kgcorp).

Infestația produsă de *Taenia solium* și cisticercoza

Microbiologie și patogeneză Oamenii sunt singura gazdă definitivă pentru *T. solium* (tenia porcului), porcul fiind gazdă intermediară.

- Boala are două forme, în funcție de stadiul în care se află parazitul în momentul ingestiei.
  - Prin ingestia cărnii de porc nepreparate termic, care conține cisticerci, omul dezvoltă infestație intestinală cu forma adultă a viermelui și o boală similară teniazei saginata.
  - Dacă omul ingerează ouă de *T. solium* (de exemplu, prin contactul direct cu un purtător de tenie sau prin autoinfecție), el va dezvolta cisticercoză din cauza penetrării peretelui intestinal de către larve și a migrării acestora în țesuturi.

Manifestări clinice Infestațiile intestinale sunt, în general, asimptomatice, cu excepția pasajului fecal al proglotelor. Manifestările clinice ale cisticercozei depind de numărul și localizarea cisticercilor, ca și de extinderea răspunsului inflamator asociat sau de cicatrizare.

- Cisticercii pot fi găsiți oriunde în organism, dar cel mai frecvent la nivelul creierului, al mușchilor scheletici, al țesuturilor subcutanate și al ochilor.
- Cele mai frecvente manifestări sunt cele neurologice, incluzând crizele epileptice (din cauza inflamației care înconjoară cisticercii localizați în creier), hidrocefalia (prin obstrucția fluxului LCR de către cisticerci și inflamația însoțitoare sau prin arahnoidită) și semnele de creștere a presiunii intracraniene (de exemplu, cefalee, greață, vărsături, tulburări de vedere).

Diagnostic Diagnosticul infestației intestinale este stabilit prin evidențierea ouălor sau a proglotelor în materiile fecale. Criteriile pentru diagnosticul cisticercozei sunt redate în Tabelul 118-1. Caracteristicile examinărilor neuroimagistice sunt: leziuni chistice cu sau fără contrast, una sau mai multe calcificări nodulare sau leziuni focale.

TRATAMENT **Infestația produsă de *Taenia solium* și cisticercoza**

- Infestația intestinală răspunde la o doză unică de praziquantel (10 mg/kgcorp), dar există riscul provocării unui răspuns inflamator la nivelul SNC, în cazul prezenței concomitente a cisticercozei criptice.
- Neurocisticercoza poate fi tratată cu albendazol (15 mg/kgcorp/zi, 8-28 de zile) sau praziquantel (50-100 mg/kgcorp/zi divizat în 3 doze, 15-30 de zile).
  - Având în vedere posibilitatea unui răspuns inflamator la tratament, pacienții trebuie atent monitorizați și li se administrează doze ridicate de glucocorticoizi în timpul tratamentului antiparazitar.
  - Deoarece glucocorticoizii induc metabolismul praziquantelului, trebuie asociată cimetidina pentru a inhiba acest efect.
  - Măsurile suportive includ administrarea de medicamente antiepileptice și tratamentul hidrocefaliei.

TABLE 118-1 CRITERIILE DE DIAGNOSTIC PENTRU CISTICERCOZA UMANĂ[a]

1. Criterii absolute
   a. Demonstrarea existenței cisticercilor prin examinarea histologică sau microscopică a materialului biopsiat.
   b. Vizualizarea parazitului în ochi prin examenul oftalmoscopic.
   c. Demonstrarea neuroradiologică a leziunilor chistice conținând scolecșii caracteristici.
2. Criterii majore
   a. Leziuni neuroradiologice sugestive pentru neurocisticercoză
   b. Demonstrarea anticorpilor anticisticerci în ser prin testul EITB (*Enzyme-Linked Immunoelectrotransfer Blot*).
   c. Rezoluția spontană a leziunilor chistice intracraniene sau după tratamentul cu albendazol sau praziquantel.
3. Criterii minore
   a. Leziuni compatibile cu neurocisticercoza detectate prin studii de neuroimagistică.
   b. Manifestări clinice sugestive pentru neurocisticercoză.
   c. Demonstrarea prezenței anticorpilor anticisticerci sau a antigenelor specifice în LCR prin ELISA.
   d. Dovezi ale prezenței cisticercilor în afara SNC (de exemplu, calcificări în formă de țigaretă în țesuturile moi)
4. Criterii epidemiologice
   a. Rezidență în zone endemice pentru cisticercoză.
   b. Călătorii frecvente în zone endemice pentru cisticercoză.
   c. Contact casnic cu un individ infestat cu *Taenia solium*

[a] Diagnosticul este confirmat fie de un criteriu absolut, fie de două criterii majore, un criteriu minor și un criteriu epidemiologic. Un diagnostic probabil este susținut de îndeplinirea (1) unui criteriu major plus două criterii minore, (2) a unui criteriu major plus un criteriu minor și un criteriu epidemiologic, sau, (3) a trei criterii minore plus un criteriu epidemiologic.
Sursă: modificat după Del Brutto O. H. și colab.: *Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis.* Neurology 57:177, 2001.

Echinococoza

Microbiologie și epidemiologie Omul este gazdă intermediară pentru larvele de *Echinococcus* și se îmbolnăvește de echinococoză prin ingerarea ouălor din materiile fecale ale câinilor (*E. granulosus*).

- După ingestia ouălor, embrionii sunt eliberați, penetrează mucoasa intestinală, intră în circulația portală, fiind transportați la diferite organe, în special la ficat și plămâni. Larvele se dezvoltă în chisturi hidatice uniloculare pline cu lichid; chisturile-fiice se dezvoltă la rândul lor din aceste chisturi sub forma unor structuri chistice germinante (vezicule proligere). Chisturile se măresc lent, în decurs de câțiva ani.

- Speciile de *Echinococcus* sunt prevalente pe toate continentele, dar în special în zonele în care există creșteri animaliere în asociere cu câini.
- *Echinococcus multilocularis*, întâlnit în regiunile arctice și subarctice, este similar, dar speciile canine sălbatice (de exemplu, vulpile) sunt gazdele definitive, iar rozătoarele, gazdele intermediare. Parazitul este multilocular, iar veziculele invadează progresiv țesuturile gazdei.

Manifestări clinice Creșterea chistului exercită efecte de ocupare a spațiului, cauzând simptome în organele afectate (de obicei plămânul și ficatul); ficatul este implicat în două treimi dintre infestațiile cu *E. granulosus* și în aproape toate cele cu *E. multilocularis*.

- Pacienții cu boală hepatică prezintă de obicei dureri abdominale sau o masă palpabilă în hipocondrul drept. Compresia canalului biliar poate simula o boală biliară și ruptură sau scurgerea lichidului dintr-un chist hidatic poate cauza febră, prurit, urticarie, eozinofilie sau episoade anafilactice.
- Chisturile hidatice pulmonare se pot rupe în arborele bronșic sau în cavitatea peritoneală, cauzând tuse, secreție bronșică cu gust sărat, dureri toracice sau hemoptizie.
- Ruptura chisturilor poate determina diseminare multifocală.
- Infestația cu *E. multilocularis* se prezintă în mod obișnuit ca tumori hepatice, cu distrugere a ficatului și extindere în structurile vecine (de exemplu, plămâni, rinichi) sau la distanță (de exemplu, creier, splină).

Diagnostic Studiile imagistice radiologice sunt importante pentru detectarea și evaluarea chisturilor hidatice.

- Chisturile-fiice aflate într-un chist de dimensiuni mai mari sunt patognomonice pentru *E. granulosus*.
- Testele serologice au rezultate pozitive în aproximativ 90% în afectarea hepatică, dar rezultatele pot fi negative la 50% dintre pacienții cu boală pulmonară.
- Aspirația în scop diagnostic nu este recomandată deoarece scurgerea lichidului hidatic poate produce diseminare sau reacții anafilactice.

TRATAMENT Echinococoză

- Tratamentul echinococozei se face în funcție de dimensiunile, localizarea și manifestările clinice ale chisturilor, ținând seama de starea de sănătate globală a pacientului. În infestația cu *E. granulosus* se recomandă stadializarea ecografică.
- În unele cazuri, necomplicate se recomandă PAIR [aspirație percutanată, perfuzie cu agenți scolicidali (etanol 95% sau soluție salină hipertonă) și reaspirație].
  - Pentru profilaxia echinococozei peritoneale secundare, apărute ca urmare a scurgerilor accidentale de lichid în timpul tratamentului, se administrează albendazol (7,5 mg/kgcorp x 2/zi, cu 4 zile înainte de procedură și cel puțin 4 săptămâni după).
  - PAIR este contraindicat în cazul chisturilor superficiale, al chisturilor cu septuri interne groase și al chisturilor care comunică cu arborele biliar.
- Rezecția chirurgicală este tratamentul de elecție pentru chisturile complicate determinate de *E. granulosus*.
  - Albendazolul trebuie administrat profilactic, așa cum a fost descris mai sus. Praziquantelul (50 mg/kgcorp zilnic, 2 săptămâni) poate grăbi distrugerea protoscolecșilor.

- Administrarea doar de medicamente (albendazol, 3-6 luni) determină vindecarea a aproximativ 30% dintre cazuri și ameliorarea clinică a altor 50%.
- Infesta"ția cu *E. multilocularis* se tratează chirurgical; albendazolul se administrează cel puțin 2 ani după intervenția chirurgicală prezumptiv curativă. În cazul în care tratamentul chirurgical nu vindecă infestația, albendazolul se administrează pe o perioadă de timp nedefinită.

Difilobotriaza *Diphyllobothrium latum*, cel mai lung cestod (până la 25 metri), se atașează la mucoasa ileală și, ocazional, la cea jejunală. Oamenii se infestează prin consumul de pește crud sau afumat infestat. Simptomele sunt rare și de obicei ușoare, dar infestația, în special în Scandinavia, poate cauza deficiență de viatamină B_{12} deoarece absoarbe cantități mari din această vitamină și interferează cu absorbția ileală a vitaminei. Până la 2% dintre pacienții infestați, în special vârstnicii, au o anemie megaloblastică asemănătoare cu anemia pernicioasă și pot prezenta sechele neurologice ale deficitului de vitamină B_{12}. Diagnosticul se bazează pe detectarea ouălor în materiile fecale. Praziquantelul (5-10 mg/kgcorp, doză unică) este medicamentul de elecție pentru difilobotriază.

ECTOPARAZIȚII

Ectoparaziții sunt artropode sau helminți care infestează pielea altor animale, de unde obțin hrană și adăpost. Aceste microorganisme pot produce leziune directe, hipersensibilitate sau inoculează toxine sau alți patogeni.

Scabia

Etiologie și epidemiologie Scabia (râia) este produsă de acarianul *Sarcoptes scabiei*, care infestează aproximativ 300 de milioane de oameni în întreaga lume.

- Femelele de acarian sapă tunele în stratul cornos al pielii, unde depun ouă care se maturizează în 2 săptămâni, devenind adulți care reinvadează aceeași gazdă sau alta.
- Transmiterea scabiei este facilitată de contactul intim cu o persoană infestată sau, în caz de zone aglomerate, de igiena precară sau de contact sexual cu parteneri multipli.

Manifestări clinice Pruritul, cauzat de reacția de sensibilizare la excrețiile acarianului, este mai supărător noaptea și după dușurile fierbinți. Galeriile săpate de acarian au aspect linii ondulate de culoare închisă (lungime ≤ 15 mm), majoritatea leziunilor fiind localizate în spațiile interdigitale, la nivelul feței volare a articulației pumnului, la coate și penis. Scabia norvegiană sau crustoasă – o hipeinfestație cu mii de acarieni – este asociată cu administrarea de glucocorticoizi și cu afecțiuni cu imunodeficiență.

Diagnostic La examinarea microscopică a materialului obținut prin raclaj de la nivelul șanțurilor, se evidențiază acarienii, ouăle sau fecalele lor.

TRATAMENT Scabia

- Permetrin unguent (5%) trebuie aplicat în strat subțire retroauricular și pe tot corpul de la gât în jos, după baie, și se spală după 8 ore cu apă și săpun. De asemenea, poate fi eficientă o doză de ivermectin (200 μg/kgcorp), dar nu a fost aprobat încă în SUA de Food and Drug Administration pentru tratamentul scabiei.

- În cazul scabiei crustoase, se aplică inițial un agent keratolitic (de exemplu, acid salicilic 6%) și apoi un agent scabicid pe tot corpul, inclusiv pe scalp, față și urechi. De asemenea, se administrează două doze de ivermectin la interval de 1-2 săptămâni.
- Pruritul și hipersensibilitatea pot persista săptămâni sau luni și trebuie administrat tratament simptomatic. Așternuturile și hainele trebuie spălate în apă fierbinte și uscate în uscător cu aer cald; contacții apropiați (indiferent de simptome) trebuie să primească tratament pentru a preveni reinfestările.

Pediculoza

Etiologie și epidemiologie Nimfele și adulții păduchelui uman – *Pediculus capitis* (păduchele capului), *P. humanus* (păduchele corpului) și *Pthirus pubis* (păduchele pubian) – se hrănesc o dată pe zi exclusiv cu sânge uman. Saliva acestor paraziți produce o erupție iritativă la persoanele sensibile. Ouăle se fixează foarte bine pe firele de păr sau haine, iar ouăle goale (lindini) rămân fixate după eclozare timp de câteva luni. În general, păduchii se transmit de la persoană la persoană. Păduchii capului se transmit de obicei între școlari, iar păduchii corpului – la victimele dezastrelor naturale și persoanele cu statut socio-economic scăzut; pediculoza pubiană este o afecțiune cu transmitere sexuală. Păduchele de corp este un vector pentru transmiterea unor boli (de exemplu, tifosul epidemic, febra recurentă și febra de tranșee).

Diagnostic Diagnosticul este suspicionat dacă se detectează lindinile, dar, pentru diagnosticul definitiv, este necesară detectarea parazitului.

TRATAMENT **Pediculoza**

- În cazul prezenței păduchilor vii, tratamentul cu permetrin 1% (două aplicații de 10 minute la interval de 10 zile) este de obicei adecvat. Dacă acest tratament nu are efect, se recomandă tratament cu malation 0,5% pentru ≤ 12 ore. Infestația sprâncenelor trebuie tratată cu vaselină aplicată 3-4 zile.
- Păduchii corpului sunt eliminați prin curățare minuțioasă și schimbarea îmbrăcămintei.
  - Pediculicidele aplicate pe tot corpul pot fi necesare la pacienții cu păr mult pe corp pentru a distruge păduchii de corp.
  - Hainele și așternuturile trebuie decontaminate prin plasare într-un uscător fierbinte 30 de minute sau prin călcare cu aer fierbinte.

Miaza În această infestație, larvele invadează țesuturile vii și necrozate sau cavitățile corpului, producând sindroame clinice care variază în funcție de specia de muscă. Anumite muște sunt atrase de sânge sau puroi și noile larve eclozate pătrund în plăgi sau în tegumentul afectat. Tratamentul constă în îndepărtarea larvelor și debridare tisulară.

Infestația cu lipitori Lipitorile sunt utilizate în scop medical pentru a reduce congestia venoasă la nivelul lambourilor venoase sau în cazul replantării de părți ale organismului. Pacienții pot dezvolta septicemie cu *Aeromonas hydrophila*, care colonizează esofagul lipitorilor disponibile în comerț.

Pentru mai multe informații, vezi Reed S. L., Davis C. E.: Laboratory Diagnosis of Parasitic Infections, cap. e25; Moore T. A.: Pharmacology of Agents Used to Treat Parasitic Infections, cap. e26; și Moore T. A.: Agents Used to Treat Parasitic Infections, cap. 208, p. 1675; Weller P. F.: Trichinellosis and Other Tissue Nematode Infections, cap. 216, p. 1735; Weller P. F., Nutman T. B.: Intestinal Nematode Infections, cap. 217, p. 1739; Nutman T. B, Weller P. F.: Filarial and Related Infections, cap. 218, p. 1745; Mahmoud A. A. F.: Schistosomiasis and Other Trematode Infections, cap. 219, p. 1752; White A. C. Jr., Weller P. F.: Cestode Infections, cap. 220, p. 1759; și Pollack R. J.: Ectoparasites Infestations and Arthropod Bites and Stings, cap. 397, p. 3576, în HPIM-18.

CAPITOLUL 119

Examinarea fizică a sistemului cardiovascular

Examinarea fizică a unui pacient cu suspiciune de boală cardiacă trebuie să includă evaluarea semnelor vitale (frecvența respiratorie, puls, tensiune arterială) și observarea colorației tegumentelor (de exemplu, cianoză, paloare), degetele hipocratice, edemele, scăderea perfuziei (tegumente reci și diaforetice) și modificările hipertensive ale fundului de ochi. Se examinează abdomenul pentru a observa prezența ascitei, a hepatomegaliei sau a unui anevrism de aortă abdominală. Un indice gleznă-braț (raportul între TA sistolică măsurată la nivelul gleznei și cea de la nivelul brațului) < 0.9 indică boala arterială periferică ocluzivă. Examinarea aparatului cardiovascular trebuie să includă:

PULSUL CAROTIDIAN (FIG. 119-1)

- *Pulsus parvus*: puls atenuat și slab din cauza scăderii volumului bătaie (hipovolemie, insuficiență ventriculară stângă, stenoză aortică sau mitrală).
- *Pulsus tardus*: atingerea întârziată a amplitudinii maxime (stenoza aortică).
- *Pulsul hiperkinetic*: circulație hiperkinetică, insuficiență aortică, persistența de canal arterial, vasodilatație accentuată.
- *Pulsus bisferiens*: are două puncte de maximum în sistolă (insuficiență aortică, cardiomiopatia hipertrofică).
- *Pulsul alternant*: variabilitate regulată a amplitudinii pulsului (disfuncție gravă de ventricul stâng).
- *Pulsul paradoxal*: scăderea normală a presiunii sistolice produsă în inspirație este accentuată (> 10 mmHg) (tamponadă pericardică, boală pulmonară obstructivă severă).

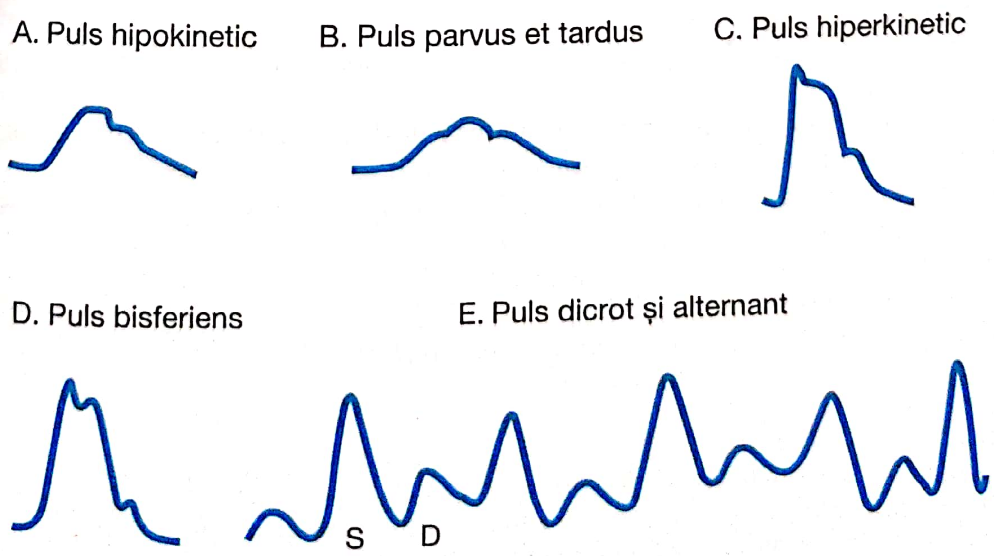


FIGURA 119-1 Aspecte ale pusului carotidian.

PULSUL VENOS JUGULAR (JVP)

Distensia venoasă jugulară apare în insuficiența cardiacă dreaptă, pericardita constrictivă, tamponada pericardică, obstrucția de venă cavă superioară. JVP scade în mod normal în inspirație, dar poate crește (semnul Kussmaul) în pericardita constrictivă. Modificările observate la examinarea JVP pot fi:

- *undă „a" de amplitudine mare*: stenoză tricuspidiană (ST), stenoză pulmonară, disociația AV (atriul drept se contractă împotriva valvei tricuspide închise);
- *undă „v" de amplitudine mare*: insuficiență tricuspidiană, defect septal atrial;
- *undă „j" rapidă și adâncă*: pericardita constrictivă;
- *undă „y" lentă*: stenoză tricuspidiană.

PALPAREA PRECORDIALĂ

În mod normal, șocul apexian este localizat pe linia medioclaviculară stângă, în spațiul intercostal cinci. Modificările acestuia includ:

- *de amplitudine crescută*: hipertrofie ventriculară stângă;
- *deplasat lateral și inferior*: dilatație ventriculară stângă;
- *presistolic amplu*: hipertensiune arterială, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică;
- *dublu șoc apexian sistolic*: cardiomiopatie hipertrofică;
- *impact sistolic susținut la nivel parasternal stâng*: hipertrofie ventriculară dreaptă;
- *impuls diskinetic*: anevrism ventricular, zonă extinsă diskinetică post-IM, cardiomiopatie.

AUSCULTAȚIA CARDIACĂ

ZGOMOTELE CARDIACE (FIG. 119-2)

S_1

Puternic: stenoză mitrală, interval PR scurt, cord hiperkinetic, perete toracic subțire.

Atenuat: interval PR lung, insuficiență cardiacă, insuficiență mitrală, perete toracic gros, emfizem pulmonar.

S_2

În mod normal, A_2 precede P_2 și dedublarea crește cu inspirația; modificările includ:

- dedublare *largă*: bloc de ramură dreaptă, stenoză pulmonară, insuficiență mitrală;
- dedublare fixă (fără modificări respiratorii ale dedublării): defect septal atrial;
- dedublare strânsă: hipertensiune pulmonară;
- dedublare paradoxală (dedublare strânsă în inspirație): stenoză aortică, bloc de ramură stângă, insuficiență cardiacă;
- A_2 puternic: hipertensiune arterială;
- A_2 atenuat: stenoză aortică (SA);
- P_2 puternic: hipertensiune arterială pulmonară;
- P_2 atenuat: stenoză pulmonară (SP).

S_3

Zgomot de tonalitate joasă, care se auscultă cel mai bine cu clopotul stetoscopului plasat la apex, imediat după S_2; este normal la copii; după vârsta de 30-35 de ani indică disfuncție ventriculară stângă sau creșterea volumului umplerii ventriculare.

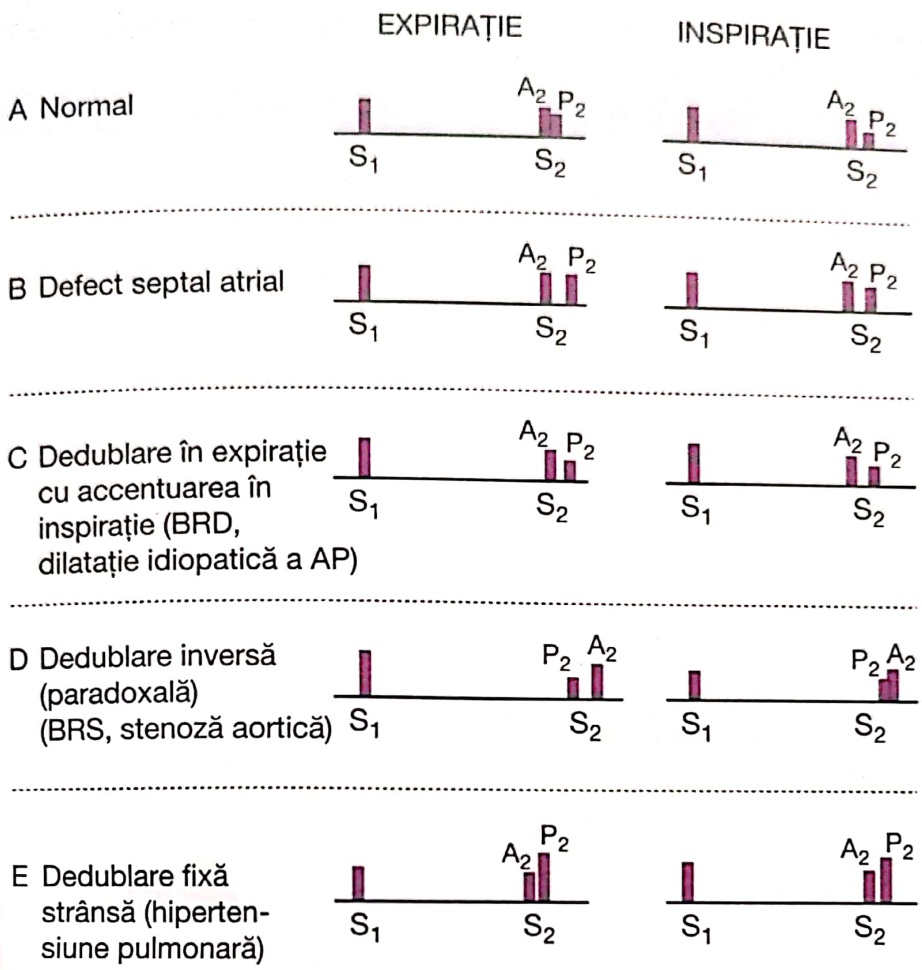


FIGURA 119-2 Zgomotele cardiace. **A.** Normal. S_1, primul zgomot cardiac; S_2 al doilea zgomot cardiac; A_2, componenta aortică a S_2; P_2, componenta pulmonară a S_2. **B.** Defect septal atrial cu dedublare fixă a S_2. **C.** Dedublare fiziologică dar amplă a S_2 cu bloc de ramură dreaptă. **D** Dedublare inversă sau paradoxală a S_2 cu bloc de ramură stângă. **E.** Dedublare strânsă a S_2 cu hipertensiune pulmonară. (După N. O. Fowler: *Diagnosis of Heart Disease.* New York, Springer-Verlag, 1991, p. 31.)

S_4

Zgomot cu tonalitate joasă, care se auscultă cel mai bine la apex; reflectă contracția atrială într-un ventricul noncompliant; apare la pacienții cu stenoză aortică, hipertensiune arterială, cardiomiopatie hipertrofică și boală coronariană.

Clacmentul de deschidere (CD)

Zgomot cu tonalitate înaltă, urmează după S_2 (la 0,06-0,12 s), parasternal stâng inferior și apex în stenoza mitrală (SM); cu cât SM este mai gravă, cu atât este mai scurt intervalul S_2-CD.

Clacmente de ejecție

Zgomot cu tonalitate înaltă, urmând S_1; se auscultă în afecțiunile asociate cu dilatația rădăcinii aortice sau a arterei pulmonare, în SA congenitală (mai puternic la apex) sau SP (parasternal stâng superior); aceasta din urmă scade în inspirație.

TABELUL 119-1 Suflurile cardiace

Sufluri sistolice	
De ejecție	Tractul de ejecție aortic
	Stenoză valvulară aortică
	Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă
	Suflu aortic
	Tractul de ejecție pulmonar
	Stenoză valvulară pulmonară
	Suflu pulmonar
Holosistolice	Insuficiență mitrală
	Insuficiență tricuspidiană
	Defect septal ventricular
Telesistolice	Prolaps de valvă mitrală sau tricuspidiană
Sufluri diastolice	
Protodiastolice	Insuficiență valvulară aortică
	Insuficiență valvulară pulmonară
Mezodiastolice	Stenoză mitrală sau tricuspidiană
	Flux transvalvular mitral sau tricuspidian foarte rapid
Continue	Persistența canalului arterial
	Fistule arteriovenoase coronariene
	Ruperea sinusului Valsalva

Clacmente mezosistolice

Se auscultă cel mai bine parasternal stâng inferior și la apex, însoțite de un suflu telesistolic, de obicei în prolapsul valvei mitrale.

SUFLURILE CARDIACE (TABELELE 119-1 ȘI 119-2, FIG. 119-3)

Suflurile sistolice

Au o configurație „crescendo-descrescendo", pansistolice (holosistolice) sau telesistolice; suflurile cardiace drepte se intensifică în inspirație.

Suflurile diastolice

- *Sufluri protodiastolice*: debutează imediat după S_2, au tonalitate înaltă și sunt de obicei cauzate de insuficiența aortică sau pulmonară.
- *Sufluri mezodiastolice*: au tonalitate joasă, se auscultă cel mai bine prin plasarea clopotului stetoscopului în dreptul șocului apexian; apar în SM sau ST; mai rar în mixomul atrial.
- *Sufluri continue*: sunt prezente atât în sistolă, cât și în diastolă (învăluie S_2); apar în persistența de canal arterial și, uneori, în coarctația de aortă; cauze mai rare sunt fistulele arteriovenoase sistemice sau coronariene, defectul septal aortopulmonar, ruperea anevrismului de sinus Valsalva.

TABELUL 119-2 EFECTELE INTERVENȚIILOR FIZIOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE ASUPRA INTENSITĂȚII SUFLURILOR ȘI A ZGOMOTELOR CARDIACE

Respirația
Suflurile sistolice produse de IT sau SP (organică sau funcțională), suflurile diastolice de ST sau IP, precum și S3 și S4 drepte sunt intensificate de inspirație. Suflurile și zgomotele cardiace stângi, precum și sunetul de ejecție pulmonară devin mai intense în timpul expirației.
Manevra Valsalva
Această manevră reduce durata și intensitatea majorității suflurilor cardiace. Fac excepție suflul sistolic de CMH, care se accentuează semnificativ, și suflul de PVM, care devine mai lung și adeseori mai puternic. După întreruperea manevrei Valsalva suflurile cardiace drepte revin la intensitatea inițială înaintea suflurilor cardiace stângi.
După ESV sau în prezența FA
Suflurile produse de fluxul sangvin prin valvele semilunare normale sau stenozate cresc în intensitate după o ESV sau în ciclul care urmează unui ciclu cardiac lung la pacienții cu FA. Prin contrast, suflurile sistolice produse de insuficiența valvulară atrioventriculară nu se modifică, se atenuează (în disfuncția mușchilor papilari) sau devin mai scurte (PVM).
Modificări de poziție
La trecerea în ortostatism majoritatea suflurilor scad în intensitate, făcând excepție suflul de CMH (care devine mai puternic) și cel de PVM (care devine mai lung și adeseori mai intens). *Adoptarea poziției ghemuit* intensifică majoritatea suflurilor, dar suflurile de CMH și PVM scad în intensitate și pot dispărea. Aceleași rezultate se obțin și prin ridicarea pasivă a membrelor inferioare ale pacientului.
Efortul fizic
În timpul efortului izotonic sau al efortului izometric submaximal (contracția brațelor), suflurile produse de fluxul sangvin prin valve normale sau stenozate (de exemplu, SP, SM) devin mai puternice. Contracția musculară crește și intensitatea suflurilor de IM, DSV și IA. Însă în cazul efortului izometric aproape maximal, suflul de CMH se atenuează. Efortul fizic accentuează de obicei zgomotele S4 și S3 stângi, în special dacă acestea au ca substrat ischemia cardiacă.

Abrevieri: IT, insuficiență tricuspidiană; ST, stenoză tricuspidiană; IP, insuficiență pulmonară; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; PVM, prolaps de valvă mitrală; SP, stenoză pulmonară; SM, stenoză mitrală; IM, insuficiență mitrală; DSV, defect septal ventricular; IA, insuficiență aortică; ESV, extrasistolă ventriculară; FA, fibrilație atrială.

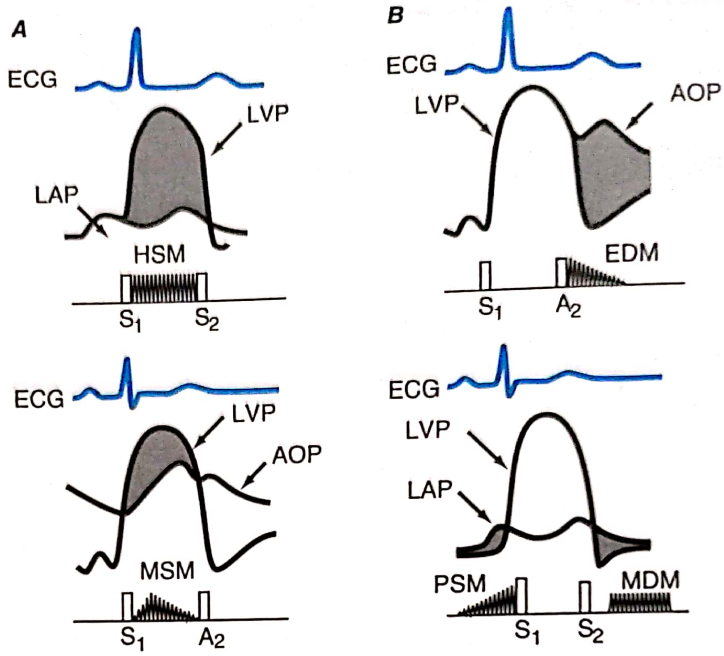


FIGURA 119-3 A. Reprezentare schematică a ECG, a presiunii aortice (AOP), presiunii ventriculare stângi (LVP) și a presiunii atriale stângi. Ariile hașurate indică diferența transvalvulară de presiune prezentă în timpul sistolei. HSM, suflu holosistolic; MSM, suflu mezosistolic. **B.** Reprezentare grafică a ECG, a presiunii aortice (AOP), presiunii ventriculare stângi (LVP) și a presiunii atriale stângi (LAP), cu ariile hașurate indicând diferența transvalvulară de presiune prezentă în timpul diastolei. EDM, suflu protodiastolic; PSM, suflu presistolic; MDM, suflu mezodiastolic.

Pentru mai multe informații, vezi O'Gara P., Loscalzo J.: Physical Examination of the Cardiovascular System, cap. 227, p. 1821, în HPIM-18.

CAPITOLUL 120
Electrocardiografia

GENERALITĂȚI

În cazul calibrării standard, 1 mV = 10 mm, iar viteza de derulare a hârtiei este de 25 mm/s (astfel că 1 mm corespunde unui interval de 0,04 s).

Frecvența cardiacă

Bătăi/min = 300 împărțit la numărul de pătrate *mari* (cu latura de 5 mm) între două complexe QRS consecutive. În cazul frecvenței cardiace rapide, se împarte 1500 la numărul de pătrate *mici* (cu latura de 1 mm) dintre două complexe QRS consecutive.

Ritmul cardiac

Ritmul sinusal este prezent dacă fiecare undă P este urmată de un complex QRS, intervalul PR este ≥ 0,12 s, fiecare QRS este precedat de o undă P, iar unda P este pozitivă în derivațiile I, II și III. Aritmiile sunt discutate în capitolele 131 și 132.

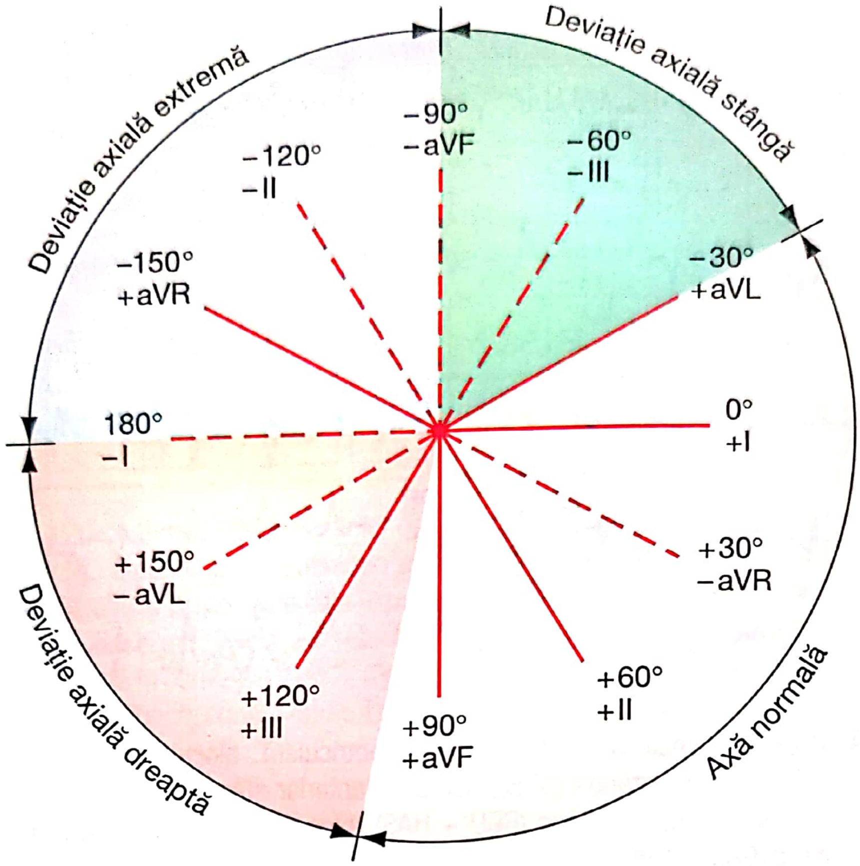


FIGURA 120-1 Sistemele de derivații electrocardiografice. Planul hexaxial frontal ne ajută la estimarea axei electrice. Determinați derivațiile în care deflexia QRS este maximă și minimă. De exemplu, un QRS maxim pozitiv în DI și izoelectric în aVF este orientat la 0°. Axa normală variază de la -30° la +90°. O axă > +90° este o deviație axială dreaptă și < 30° este o deviație axială stângă.

Axa electrică

Dacă QRS este pozitiv în derivațiile I și II, atunci axa electrică este normală. Altfel, găsiți derivația în care QRS este cel mai izoelectric (R = S). Axa medie este perpendiculară pe această derivație (Fig. 120-1). În cazul în care complexul QRS este *pozitiv* în această derivație perpendiculară, axa medie este pe direcția acestei derivații; dacă este negativ, axa medie se îndepărtează de acea derivație.

Deviația axială stângă (↓ −30°) apare în afectarea difuză a ventriculului stâng, IM inferior; de asemenea, apare în hemiblocul anterior stâng (unde R mici, unda S adâncă în DII, DIII și aVF).

Deviația axială dreaptă (> 90°) apare în hipertrofia ventriculară dreaptă (R > S în V_1) și în hemiblocul posterior stâng (unde Q mici și unde R înalte în DII, DIII și aVF). Deviația axială dreaptă ușoară poate apărea la indivizii sănătoși slabi (până la 110°).

INTERVALELE (VALORILE NORMALE ÎN PARANTEZĂ)

PR (0,12-0,20 s)

- *Scurt*: (1) sindrom de preexcitație (căutați complexe QRS neclare din cauza undei „delta“); (2) ritm nodal (P inversat în aVF).
- *Lung*: bloc AV de gradul întâi (Cap. 131).

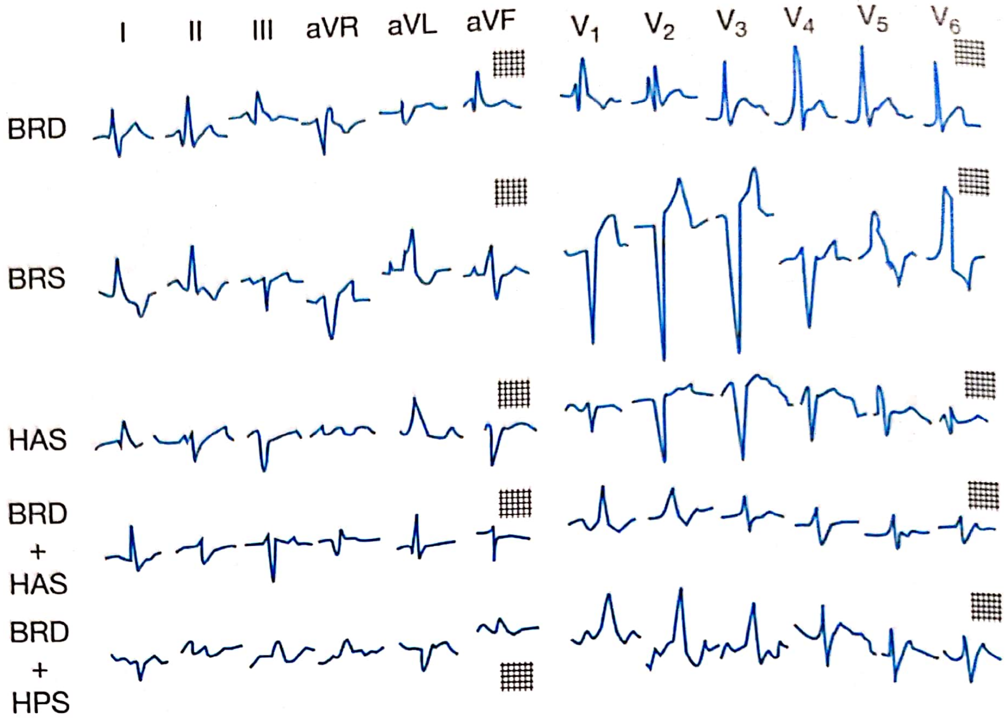


FIGURA 120-2 Anomalii de conducere intraventriculară: blocul de ramură dreaptă (BRD); blocul de ramură stângă (BRS); hemibloc anterior stâng (HAS); bloc de ramură dreaptă cu hemibloc anterior stâng (BRD + HAS); bloc de ramură dreaptă cu hemibloc posterior stâng (BRD + HPS).

QRS (0,06-0,10 s)

Larg: (1) extrasistole ventriculare, (2) blocuri de reamură; *drept* (RsR' în V_1, S adânc în V_6) și stâng [RR' în V_6 (Fig. 120-2), (3) nivel toxic al unor medicamente (de exemplu, flecainidă, propafenonă, chinidină), (4) hipokaliemie gravă.

QT (< 50% din intervalul RR: QT corect ≤ 0,44 s)

Prelungit: congenital, hipokaliemie, hipocalcemie, medicamente (de exemplu, antiaritmice clasa I și a III-a, triciclice).

HIPERTROFIE

- *De atriu drept*: unda P ≥ 2,5 mm în DII.
- *De atriu stâng*: P bifazic (pozitiv, apoi negativ) în V_1 cu o componentă negativă semnificativă (> 0,04 s).
- *De ventricul drept*: R > S în V_1 și R în V_1 > 5 mm; S adâncă în V_6; deviație axială dreaptă.
- *De ventricul stâng*: S în V_1 plus R în V_5 sau V_6 ≥ 35 mm sau R în aVL > 11 mm.

Infarctul de miocard (Fig. 120-3 și 120-4)

IM cu supradenivelare acută de segment ST; cu reperfuzie eșuată: *unde Q patologice* (≥ 0,04 s și ≥ 25% din înălțimea totală a QRS) în derivațiile din Tabelul 120-1; *IM* acut *fără supradenivelare de segment ST* arată modificări ST-T în aceste derivații fără apariția undei Q. Și alte afecțiuni, în afară de IM acut, pot cauza apariția de unde Q (Tabelul 120-2).

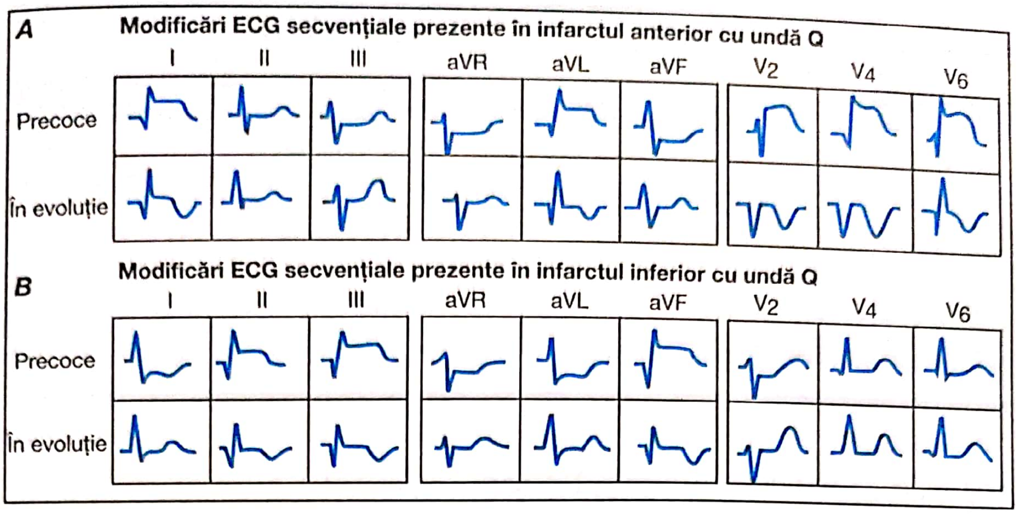


FIGURA 120-3 Secvența modificărilor depolarizării și repolarizării în infarctul miocardic cu undă Q (**A.**) anterior și (**B.**) posterior. În caz de infarct anterior, supradenivelarea ST în derivațiile DI, aVL și precordiale este însoțită de subdenivelare ST în oglindă, prezentă în derivațiile DII, DIII și aVF. Invers, infarctul inferior (sau posterior) se asociază cu subdenivelare ST în oglindă în derivațiile V1-V3. (După A.L. Goldberger: *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, ed. A 7-a, St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.)

UNDELE ST-T

- *Supradenivelare de ST*: IM acut, spasm coronarian, pericardită (vezi Fig. 125-1 și Tabelul 125-2), anevrism de VS, sindromul Brugada (BRD cu supradenivelare de ST în V_1-V_2).
- *Supradenivelare de ST*: efect digitalic, tensiune (din cauza hipertrofiei ventriculare), ischemie sau IM nontransmural).

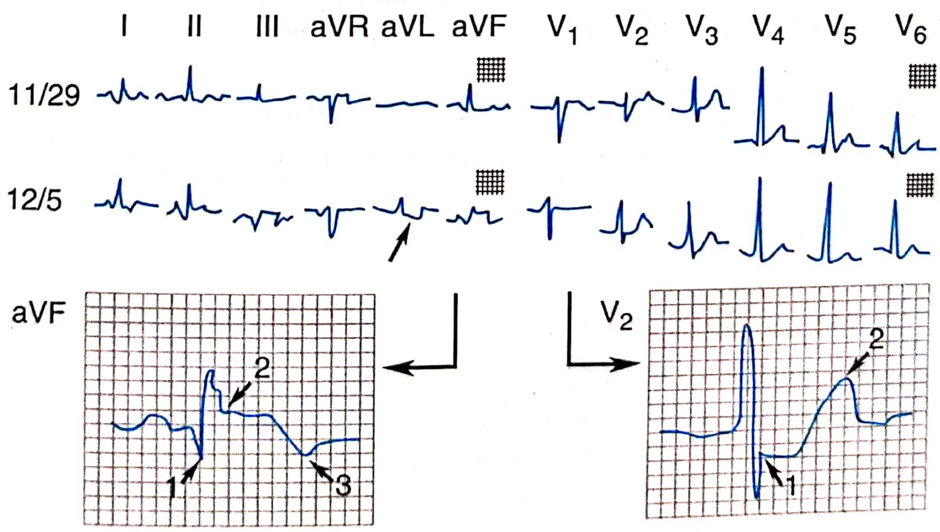


FIGURA 120-4 Infarct miocardic acut de perete inferior. Pe ECG 11/29 se văd modificări nespecifice ale segmentului ST și ale udei T. Pe ECG 12/5 apare un infarct miocardic acut. Există unde Q patologice (**1**); supradenivelare de ST (**2**) și undă T negativă (**3**) în DII, DIII și aVF, arătând localizarea infarctului pe peretele inferior. Modificări în oglindă în aVL (săgețile mici). Voltajul crescut al undelor R cu depresia segmentului ST și creșterea voltajului undei T în V_2 sunt caracteristici pentru extensia în peretele posterior a infarctului inferior. *(Reprodus după R. J. Myerburg: HPIM-12).*

TABELUL 120-1 DERIVAȚIILE CU UNDE Q ANORMALE ÎN IM

Derivații cu unde Q anormale	Localizarea infarctului
V_1-V_2	Anteroseptal
V_3-V_4	Apical
DI, aVL, V_5-V_6	Anterolateral
DII, DIII, aVF	Inferior
V_1-V_2 (unde R înalte, *fără* Q profundă)	Posterior

- *T înalt, ascuțit*: hiperkaliemie, IM acut („hiperacut T").
- *T negativ*: IM fără undă Q, „tensiune" ventriculară, efectul medicamentelor (de exemplu, digitalice), hipokaliemia, hipocalcemia, presiunea intracraniană crescută (de exemplu, hemoragia subarahnoidiană).

TABELUL 120-2 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PREZENȚEI UNDELOR Q (EXEMPLE SELECTATE)

Variante fiziologice sau de poziție
1. Variantă normală caracterizată prin unde Q „septale"
2. Variantă normală caracterizată prin unde Q în V_2, aVL, DIII, aVF
3. Pneumotorax stâng sau dextrocardie (absența progresiei laterale a undei R)

Leziuni sau boli infiltrative miocardice
1. Procese acute: ischemie miocardică sau infarct miocardic, miocardită, hiperkaliemie
2. Procese cronice: cardiomiopatie idiopatică, amiloidoză, prezența unei tumori, sarcoidoză, sclerodermie

Hipertrofie sau dilatație ventriculară
1. Afectare ventriculară stângă (progresie lentă a undei R)[a]
2. Afectare ventriculară dreaptă (inversarea progresiei undei R sau progresie lentă a undei R
3. Cardiomiopatie hipertrofică

Tulburări de conducere
1. Bloc de ramură stângă
2. Sindrom Wolff-Parkinson-White

[a] Unde R mici sau absente în derivațiile precordiale drepte și centrale

Sursă: modificat după A.L. Goldberger, *Myocardial Infarction: Electrocardiographic Differential Diagnosis*, ed. a 4-a, St. Louis, Mosby-Year Book, 1991.

Pentru mai multe informații, vezi Goldberger A. L.: Electrocardiography, cap. 228, p. 1831, în HPIM-18.

CAPITOLUL 121

Evaluarea cardiacă prin metode neinvazive

ECOCARDIOGRAFIA (TABELELE 121-1 ȘI FIG. 121-1)

Vizualizează direct cordul în timp real, folosind ultrasunete; ecografia Doppler este o metodă neinvazivă de evaluare a hemodinamicii și a fluxurilor anormale. Examinarea imagistică a cordului nu se poate efectua la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică, perete toracic gros sau spații intercostale îngustate.

Dimensiunile camerelor cardiace și performanța ventriculară

Evaluarea dimensiunilor atriilor și ale ventriculelor, precum și a funcției globale și regionale sistolice, a hipertrofiei/infiltrației ventriculare, precum și evaluarea hipertensiunii pulmonare: presiunea sistolică a ventriculului drept (RVSP) se calculează din viteza maximă a insuficienței tricuspidiene (IT):

$$\text{RVSP} = 4 \times (\text{viteza IT})^2 + \text{presiunea în AD}$$

(Presiunea AD este la fel ca JVP estimat prin examen fizic). În absența obstrucției fluxului din VD, RVSP = presiunea sistolică arterială pulmonară.

Funcția diastolică a VS este evaluată prin examen Doppler transmitral (vezi Fig. 229-9, p. 1844 în HPIM-18) și Doppler tisular, care măsoară viteza relaxării miocardice.

Anomalii valvulare

Se pot analiza grosimea, mobilitatea, gradul de calcificare și de insuficiență pentru fiecare valvă. Gravitatea stenozei valvulare se calculează prin ecografie

TABELUL 121-1 UTILITATEA CLINICĂ A ECOCARDIOGRAFIEI

Ecocardiografia bidimensională	Ecocardiografia transesofagiană
Camerele cardiace: dimensiuni, hipertrofie ventriculară stângă, anomalii regionale ale motilității parietale	Superioară ecocardiografiei bidimensionale în identificarea: Endocarditei infecțioase
Structurile valvulare: morfologie și motilitate	Unei eventuale surse de emboli
Pericardul: efuziune, tamponadă	Disfuncției valvei protetice
Aorta: anevrism, disecție	Disecției de aortă
Formațiunile tumorale intracardiace	
Ecocardiografia Doppler	**Ecocardiografia de stres**
Stenoza și insuficiența valvulară	Ischemie miocardică și miocard viabil
Șunturile intracardiace	
Umplerea diastolică/disfuncție	
Aproximarea presiunilor intracardiace	

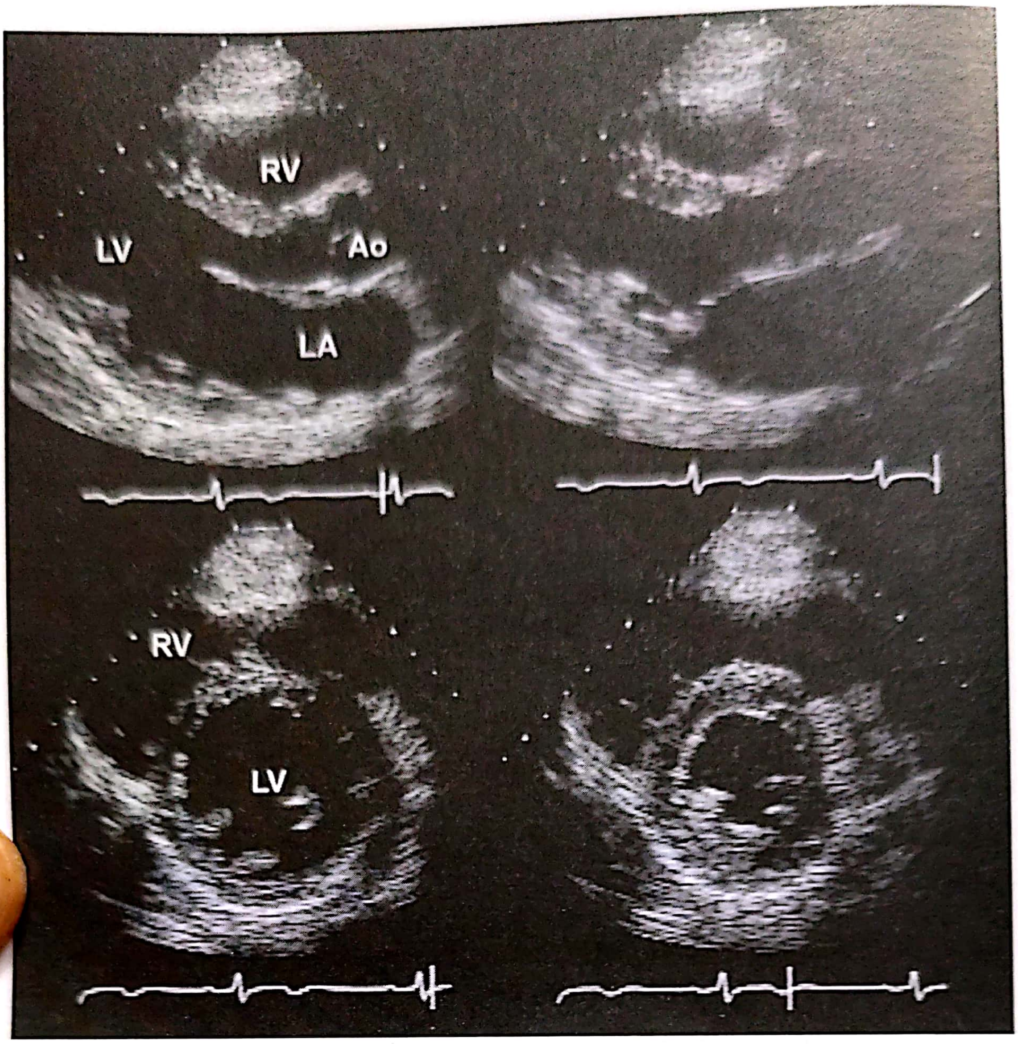


FIGURA 121-1 Imagine de ecocardiografie bidimensională efectuată la un pacient sănătos cu cord de aspect normal. *Sus*: imagini obținute în timpul sistolei și diastolei (**stânga**) și sistolei (**dreapta**) la nivelul ferestrei parasternale ax lung. În sistolă se observă îngroșarea miocardului și reducerea dimensiunilor ventriculului stâng (LV). Cuspele valvulare sunt subțiri și se deschid larg. *Jos*: imagini obținute în timpul diastolei (**stânga**) și sistolei (**dreapta**) la nivelul ferestrei parasternale ax scurt, care ilustrează reducerea dimensiunilor ventriculului stâng în timpul sistolei și creșterea grosimii peretelui ventricular. LA, atriu stâng; RV, ventricul drept; Ao, aortă. (*Reprodus după R. J. Myerburg: HPIM-12.*)

Doppler [variația de presiune = 4 x (viteza)^2]. Leziunile structurale (de exemplu, vegetații) care duc la insuficiență valvulară pot fi identificate, iar examenul Doppler (Fig. 121-2) estimează gravitatea insuficienței.

Afecțiunile pericardice

Ecocardiografia este modalitatea imagistică neinvazivă de elecție pentru detectarea rapidă a revărsatului pericardic și evaluarea semnificației hemodinamice a acestuia; în tamponada cardiacă arată colapsul AD și a VD, dilatația venei cave inferioare, alterarea respiratorie gravă. Grosimea reală a pericardului (de exemplu, în suspiciunea de pericardită constrictivă) se măsoară cel mai bine prin CT sau RMN.

Formațiuni tumorale intracardiace

Se pot vizualiza trombi atriali sau ventriculari, tumori intracardiace și vegetații valvulare. În absența unui istoric sau a manifestărilor fizice, posibilitatea de

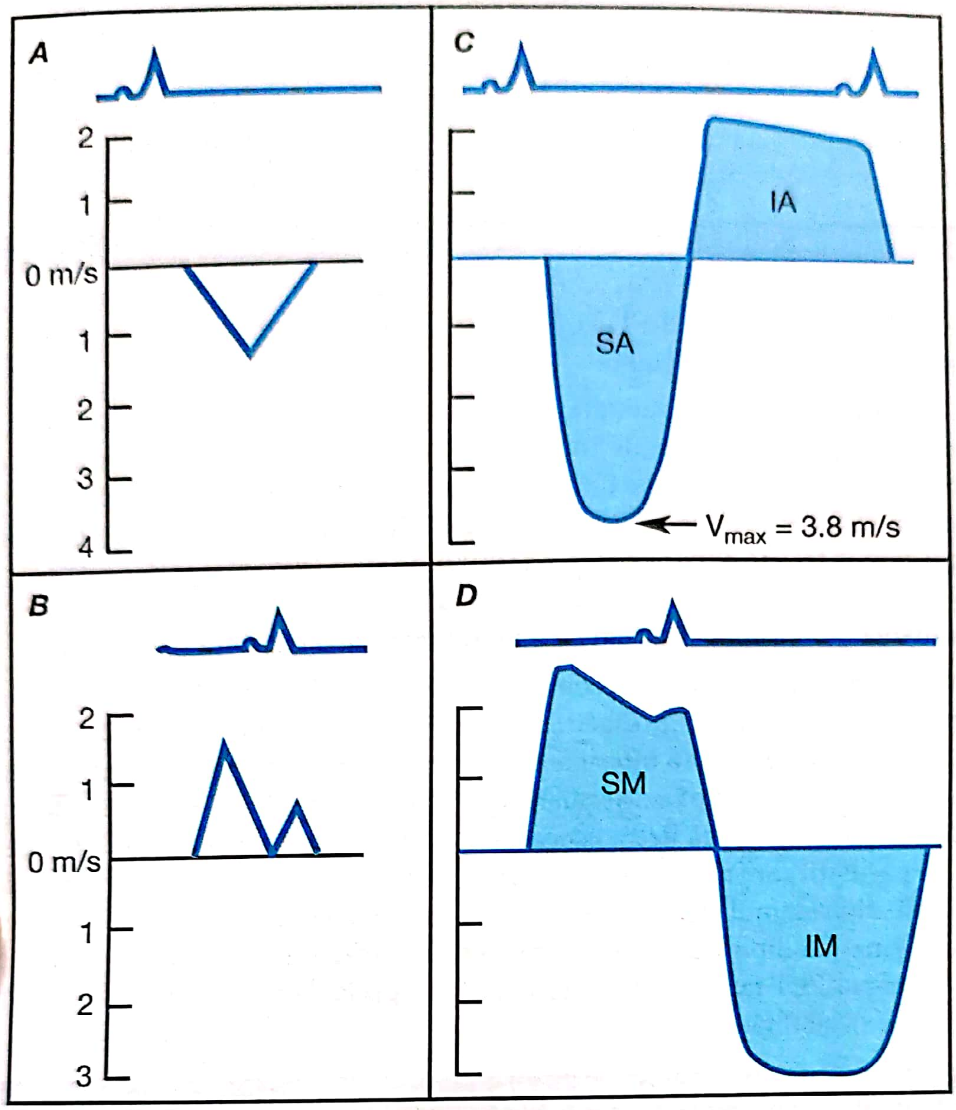


FIGURA 121-2 Prezentare schematică a fluxului Doppler normal la nivelul valvei aortice **A.** și mitrale **B.** Undă Doppler continuă anormală: **C.** Stenoză aortică (SA) [variația de presiune transmisă = 4 x V_{max}^2 = 4 x $(3,8)^2$ = 58 mmHg] și insuficiența aortică (IA). **D.** Stenoza mitrală (SM) și insuficiența mitrală.

identificare a unei surse cardiace de embolie este *scăzută*. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este mult mai sensibilă în detectarea formațiunilor tumorale miocardice, în special a celor cu diametrul < 1 cm.

Bolile aortei

Anevrismul și disecția aortei, ca și complicațiile acestora (insuficiență aortică, tamponadă cardiacă) pot fi evaluate (Cap. 134) cu ajutorul ecografiei transtoracice standard. TEE este mult mai specifică și mai sensibilă pentru disecția de aortă.

Bolile cardiace congenitale (Vezi Cap. 122)

Pentru a identifica leziunile și șunturile congenitale se utilizează ecocardiografia, ecocardiografia Doppler și ecocardiografia de contrast (injectare i.v. rapidă de ser fiziologic).

Ecocardiografia de stres

Ecocardiografie înainte și după alergare pe bandă sau pedalat pe bicicleta staționară; identifică o regiune infarctizată anterior sau o ischemie miocardică indusă (contracția regională la efort). Ecografia de stres farmacologic cu dobutamină poate fi folosită la pacienții care nu pot face efort.

CARDIOLOGIE NUCLEARĂ

Utilizează izotopi nucleari pentru a evalua perfuzia VS și funcția contractilă.

Evaluarea funcției ventriculare

Imagistica statică secvențială multiplă a volumului sangvin intracardic se efectuează prin injectarea de molecule de albumină sau eritrocite marcate cu ^{99m}Tc pentru a cuantifica fracția de ejecție a VS. Funcția contractilă poate fi evaluată și cu ajutorul SPECT (tomografie computerizată instantanee cu emisia unui singur foton) după începerea testului de stres (vezi mai jos).

Evaluarea perfuziei miocardice cu ajutorul medicinei nucleare

Examenul SPECT folosind compuși marcați cu ^{201}Tl sau ^{99mR}Tc (sestamibi sau tetrofosmin) sau PET (^{82}Rb sau $^{13}NH_3$), în repaus și la efort identifică regiunile de miocard ischemic sau hibernant, în cazul căreia există posibilitatea de ameliorare funcțională după revascularizare. Imagistica nucleară este mai sensibilă, dar mai puțin specifică decât ecocardiografia de stres în detectarea ischemiei.

La pacienții care nu pot face efort fizic, se folosesc agenți farmacologici: adenozină, dipiridamol sau dobutamină (Cap. 130). La pacienții cu BRS, se preferă adenozina sau dipiridamolul pentru a evita artefactele.

Scanarea PET farmacologică este utilă în special la pacienții obezi și pentru evaluarea viabilității miocardului.

REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Delimitează structurile cardiace cu rezoluție înaltă fără radiații ionizante. Este o tehnică excelentă pentru a caracteriza tumorile cardiace, pericardul, vasele mari și raporturile anatomice în boala cardiacă congenitală.

RMN cu substanță de contrast (gadoliniu) (nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală) permite diferențierea cardiomiopatiei ischemice de cea neischemică și evaluarea viabilității miocardului. În timpul evaluării imagistice se poate induce stres farmacologic cu scopul de a detecta leziuni semnificative ale arterelor coronare. RMN-ul este mai sensibil decât imagistica SPECT în ceea ce privește detectarea ischemiei subendocardice.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ (CT)

CT oferă imagini cu rezoluție excelentă, permițând detectarea calcificărilor coronariene în ateroscleroză, având sensibilitate înaltă (dar specificitate redusă). Angiografia CT identifică modificările la nivelul vaselor mari, inclusiv anevrismul și disecția de aortă) și embolia pulmonară. Este utilă în evaluarea calcificării pericardului, a tumorilor cardiace și a cardiomiopatiei VD aritmogene. CT spinală multifazică oferă imagini cu rezoluție înaltă a anatomiei coronariene și pentru excluderea stenozelor coronariene de grad înalt la pacienții cu durere toracică la care se suspicionează boala coronariană. Are o mare acuratețe în detectarea leziunilor arterei coronare principale stângi, a arterei coronare stângi descendente și a arterei coronare circumflexe.

TABELUL 121-2 Alegerea investigațiilor imagistice

	Ecocardiografie	Imagistică nucleară	CT[a]	RMN[b]
Funcția și dimensiunile VS	Metoda imagistică inițială de elecție Ieftină, portabilă Oferă informații structurale și funcționale suplimentare	Cu ajutorul SPECT se poate face evaluare în timpul testului de stres	Cea mai bună rezoluție Cea mai scumpă	Cea mai bună rezoluție Cea mai scumpă
Valvulopatii	Metoda imagistică inițială de elecție Permite evaluarea mișcărilor valvulare Se poate face evaluare hemodinamică Doppler			Permite vizualizarea mișcărilor valvulare Permite caracterizarea fluxului anormal
Afecțiuni pericardice	Identifică revărsatul pericardic Se poate face evaluare hemodinamică Doppler		Identifică îngroșarea pericardică	Identifică îngroșarea pericardică
Boală aortică	Diagnostic rapid prin TEE al disecției acute de aortă[c]		Se poate face evaluare imagistică a întregii aorte Evidențiază anevrismele aortice Evidențiază disecția acută	Se poate face evaluare imagistică a întregii aorte Evidențiază anevrismele aortice Evidențiază disecția cronică
Formațiunile tumorale cardiace	TTE permite identificarea formațiunilor tumorale intracardiace mari TEE permite identificarea formațiunilor tumorale intracardiace mici		Permite identificarea formațiunilor tumorale extracardiace Permite identificarea formațiunilor tumorale miocardice	Permite identificarea formațiunilor tumorale extracardiace Permite identificarea formațiunilor tumorale miocardice

[a] Este necesar să se administreze substanță de contrast.
[b] Contraindicații relative: pacienți cu stimulatoare cardiace, implanturi metalice, claustrofobie.
[c] Când nu se evidențiază prin TTE.
Notă: SPECT, CT cu emisia unui singur foton; TEE, ecocardiografie transesofagiană; TTE, ecocardiografie transtoracică.

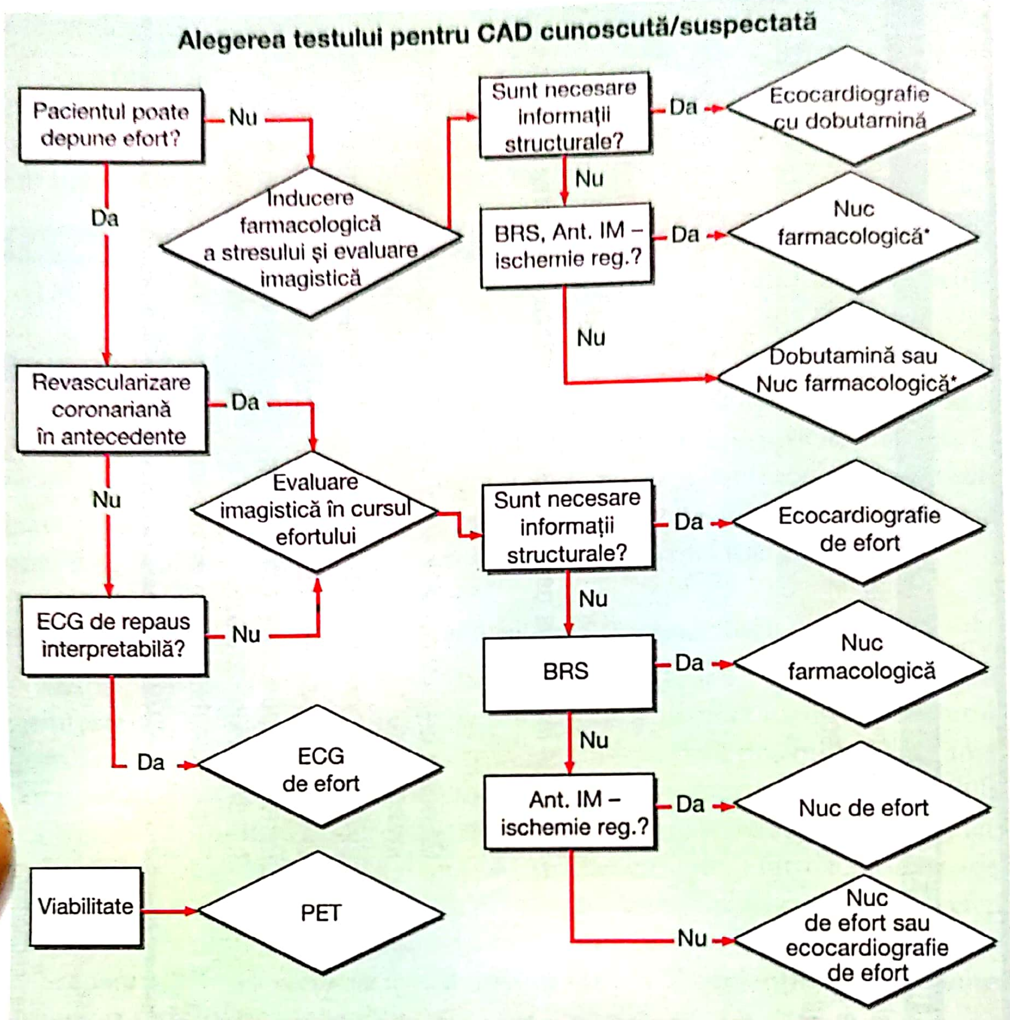


FIGURA 121-3 Diagramă care ilustrează modalitatea de alegere a testului de stres inițial la un pacient cu durere toracică. BRS, bloc de ramură stângă; Ant. IM – ischemie reg., antecedente de infarct miocardic, fiind necesară detectarea ischemiei regionale; CAD, boală coronariană; Nuc, studiu de imagistică nucleară prin SPECT. * Se ia în considerare PET dacă pacientul are obezitate morbidă sau este o pacietă cu sâni de mari dimensiuni/densitate crescută

Tabelul 121-2 rezumă trăsăturile cheie de diagnostic ale modalităților imagistice neinvazive. Figure 121-3 oferă un algoritm de evaluare imagistică de diagnostic a CAD suspectate.

Pentru mai multe informații, vezi Nishimura R. A., Chareonthaitawee P., Martinez M.: Noninvasive Cardiac Imaging: Echocardiography, Nuclear Cardiology, and MRI/CT Imaging, cap. 229, p. 1840 în HPIM-18.

CAPITOLUL 122

Cardiopatii congenitale la adult

BOLI CARDIACE CONGENITALE NECIANOGENE CU ŞUNT STÂNGA-DREAPTA

DEFECTUL SEPTAL ATRIAL (DSA)

Cel mai comun defect septal atrial este de tip *ostium secundum* şi este localizat în porţiunea mijlocie a septului interatrial. Defectul de tip *sinus venos* se localizează în porţiunea superioară a septului atrial şi este asociat frecvent cu deschiderea anormală a venelor pulmonare în inima dreaptă. Anomaliile tip *ostium primum* (frecvente la pacienţii cu sindrom Down), apar la nivelul porţiunii inferioare a septului atrial, imediat adiacent valvelor atrioventriculare.

Istoric

De obicei, DSA este asimptomatic până la vârsta de 20-30 de ani, când pot apărea dispnee, stare de oboseală şi palpitaţii. Debutul simptomelor se poate asocia cu apariţia hipertensiunii pulmonare (vezi mai jos).

Examen fizic

Examenul fizic evidenţiază o pulsaţie cardiacă puternică a ventriculului drept, S_2 larg disociat şi fix în raport cu respiraţia, suflu sistolic cauzat de fluxul crescut prin valva pulmonară, suflu huruit diastolic care reflectă fluxul crescut prin valva tricuspidă, undă V jugulară amplă.

ECG

BRD incomplet (aspect rSR' în derivaţiile precordiale drepte) este frecvent. La pacienţii cu defect tip *ostium primum* apare deviaţie axială stângă. Un pacemaker ectopic atrial sau un bloc AV de gradul întâi apar uneori la pacienţii cu defecte tip sinus venos.

Radiografie toracică

Accentuarea desenului pulmonar vascular, dilatarea arterei pulmonare, a atriului drept şi a ventriculului drept (hipertrofia de AS *nu* este de obicei prezentă).

Ecocardiografie

Ecocardiografia evidenţiază dilatarea AD, a VD şi a arterei pulmonare; examenul Doppler arată fluxul transatrial turbulent anormal. Ecocardiografia cu contrast (injectarea într-o venă periferică sistemică de soluţie salină agitată) poate vizualiza şuntul transatrial. Ecocardiografia transesofagiană este indicată dacă ecocardiograma transtoracică este neconcludentă.

TRATAMENT **Defectul septal atrial**

Repararea chirurgicală sau închiderea percutanată transcateter trebuie recomandată pacienţilor cu defect septal atrial la care există un raport flux pulmonar/flux sistemic (FP/FS) care depăşeşte 2,0:1,0. Intervenţia chirurgicală este contraindicată la pacienţii cu hipertensiune pulmonară şi raport FP/FS < 1,2:1,0. Tratamentul medical include medicaţie antiaritmică pentru

fibrilația atrială sau tahicardia supraventriculară (Cap. 132) și tratamentul standard pentru simptomele de insuficiență cardiacă (Cap. 133).

DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR

Unele defecte septale ventriculare se pot închide în copilărie. Simptomele depind de mărimea defectului și de rezistența vasculară pulmonară.

Istoric

Insuficiența cardiacă congestivă poate apărea în perioada de sugar. Adulții pot fi asimptomatici sau pot prezenta stare de oboseală și toleranță scăzută la efort.

Examen fizic

Suflu holosistolic parasternal stâng inferior, P_2 de intensitate crescută, S_3; suflu diastolic cauzat de fluxul crescut prin valva mitrală.

ECG

Normală, cu modificări nesemnificative. Șunturile largi duc la dilatația de atriu și ventricul stâng.

Radiografia toracică

Radiografia toracică evidențiază dilatarea arterei pulmonare, a AS și a VS, cu hipervascularizație pulmonară.

Ecocardiografia

La ecocardiografie se observă dilatarea AS și a VS; defectul poate fi vizualizat direct. Examenul Doppler color definește fluxul la nivelul defectului.

TRATAMENT **Defect septal ventricular**

Oboseala și dispneea moderată se tratează cu diuretice și reducerea postsarcinii (Cap. 133). Se recomandă intervenție chirurgicală dacă raportul FP/FS este > 1,5:1, în absența unei rezistențe vasculare pulmonare foarte înalte.

CANALUL ARTERIAL PERSISTENT

Canalul arterial persistent reprezintă comunicarea anormală între aorta descendentă și artera pulmonară; se asociază cu nașterea la altitudini mari sau rubeolă maternă.

Istoric

De obicei, afecțiunea este asimptomatică sau pacientul prezintă oboseală și dispnee de efort.

Examen fizic

La examenul fizic se observă impuls ventricular stâng hiperactiv, suflu continuu „de mașinărie" parasternal stâng superior. Dacă apare hipertensiunea pulmonară, componenta diastolică a suflului poate dispărea.

ECG

Hipertrofia VS este comună; poate apărea și hipertrofie VD în cazul asocierii hipertensiunii pulmonare.

Radiografie toracică

Radiografia toracică evidențiază hipervascularizație pulmonară; dilatația arterei pulmonare, a VS, a aortei ascendente; ocazional, se poate produce calcificarea ductului arterial.

Ecocardiografie

Ecocardiografia arată VS dilatat, hiperdinamic; canalul arterial poate fi adeseori vizualizat în cazul cardiografiei bidimensionale; examenul Doppler demonstrează fluxul anormal la nivelul canalului arterial.

TRATAMENT **Canal arterial persistent**

În absenţa hipertensiunii pulmonare, canalul arterial persistent trebuie ligaturat sau divizat chirurgical pentru a preveni endocardita infecţioasă. Se poate efectua şi închiderea prin transcateter.

EVOLUŢIA CĂTRE HIPERTENSIUNE PULMONARĂ (HTP)

Pacienţii cu şunturi stânga-dreapta largi şi necorectate (de exemplu, defect septal atrial, defect septal ventricular sau canal arterial persistent) pot dezvolta HTP progresivă, ireversibilă, cu şuntarea sângelui desaturat în circulaţia arterială (direcţie dreapta-stânga) ducând la *sindromul Eisenmenger*. Simptomele sunt: oboseală, stare de confuzie şi durere toracică, fiind cauzate de ischemia VD, şi pot fi însoţite de cianoză, degete hipocratice, P_2 amplu, suflu de insuficienţă ventriculară dreaptă. ECG-ul şi ecocardiografia arată hipertrofia de ventricul drept. Opţiunile terapeutice sunt limitate şi includ vasodilatatoare arteriale pulmonare; se poate lua în considerare transplantul unui singur plămân cu repararea defectului cardiac sau transplant cord-pulmon.

BOLI CARDIACE CONGENITALE NECIANOGENE FĂRĂ ŞUNT

STENOZA PULMONARĂ (SP)

Un gradient presional transvascular pulmonar < 30 mmHg arată o SP uşoară, 30-50 mmHg arată o SP moderată, dacă este > 50 mmHg, SP este considerată severă. În cazul unei SP uşoare până la moderată, rareori apar simptome, iar severitatea obstrucţiei evoluează puţin sau deloc. Pacienţii cu SP gravă pot prezenta dispnee, stare de oboseală, stare de confuzie, dureri toracice (ischemia VD).

Examen fizic

Distensia venelor jugulare cu undă *a* amplă, impuls VD parasternal, S_2 larg disociat cu P_2 uşor, clic de ejecţie urmat de un suflu sistolic „în diamant" parasternal stâng superior, S_4 pe dreapta.

ECG

Este normală în SP uşoară; în SP gravă apare dilataţia de AD şi VD.

Radiografia toracică

Se evidenţiază dilataţie poststenotică a arterei pulmonare şi hipertrofia de VD.

Ecocardiografie

Evidenţiază hipertrofia de VD şi morfologia valvei pulmonare („dom sistolic"). Examenul Doppler estimează gradientul presional transvascular.

TRATAMENT **Stenoza pulmonară**

În stenoza pulmonară severă sau simptomatică se efectuează valvuloplastie cu balon sau corectare chirurgicală.

VALVĂ AORTICĂ BICUSPIDĂ CONGENITALĂ

Este una dintre cele mai comune malformații cardiace congenitale (până la 1,4% din populație); rareori duce la stenoză aortică (SA) în copilărie, dar este cauza de SA și/sau insuficiență mai târziu în viață. Poate să rămână nedescoperită în copilărie sau poate fi suspicionată în prezența unui clic sistolic de ejecție; adeseori, este identificată la un examen cardiografic efectuat pentru alte motive. Vezi cap. 123 pentru anamneză, semne, simptome și tratamentul unei boli valvulare aortice subiacente.

COARCTAȚIA DE AORTĂ

Constricția lumenului aortei distale de originea arterei subclaviculare stângi reprezintă o formă de hipertensiune corectabilă chirurgical (Cap. 126). De obicei este asimptomatică, dar poate produce cefalee, fatigabilitate sau claudicație la nivelul membrelor inferioare. Adeseori, se întâlnește la pacienții cu valvă aortică bicuspidă.

Examen fizic

Examenul fizic evidențiază: hipertensiune arterială la membrele superioare; puls femural întârziat cu scăderea presiunii în extremitățile inferioare. Arterele colaterale pulsatile pot fi palpate în spațiile intercostale. Se poate ausculta un suflu sistolic (uneori și diastolic), cel mai bine la nivelul toracelui posterior în spațiul interscapular stâng.

ECG

La ECG se observă hipertrofie de VS.

Radiografie toracică

Radiografia toracică arată eroziuni costale apărute din cauza arterelor colaterale, „semnul 3" la nivelul arcului aortic distal.

Ecocardiografie

Identifică localizarea și lungimea coarctației, iar examenul Doppler determină gradientul presional. RMN sau CT-angiografia vizualizează locul coarctației și poate identifica formarea vaselor colaterale.

TRATAMENT **Coarctația de aortă**

Se efectuează corectarea chirurgicală (sau dilatația cu stent percutanat pe transcateter – la pacienții selecționați) deși hipertensiunea poate persista. Reapariția coarctației postchirurgicale poate fi tratată prin dilatare percutanată cu balon.

CARDIOPATII CONGENITALE COMPLEXE

Aceste afecțiuni sunt adeseori însoțite de cianoză.

TETRALOGIA FALLOT

Cele 4 componente ale tetralogiei Fallot sunt: (1) defect septal ventricular, (2) obstrucție în calea de ejecție a ventriculului drept, (3) aortă călare pe defectul septal ventricular și (4) hipertrofie ventriculară dreaptă (HVD). Severitatea obstrucției în calea ejecției VD determină manifestările fizice; când obstrucția este severă, șuntul mare dreapta-stânga cauzează cianoză și hipoxemie sistemică. *ECG* arată HVD. *Radiografia toracică* evidențiază cord „în sabot" cu VD proeminent. *Ecocardiografia* arată malaliniamentul defectului septal ventricular, anatomia aortei, HVP și stenoza pulmonară.

TRANSPOZIŢIA COMPLETĂ A MARILOR ARTERE

Este prezentă la 10% dintre pacienţii cu cardiopatii congenitale cianogene. În această malformaţie, aorta pleacă din ventriculul drept, iar artera pulmonară se desprinde din ventriculul stâng, creând două circulaţii paralele şi separate; trebuie să existe o oarecare comunicare între cele două circulaţii (defect septal atrial, defect septal ventricular sau canal arterial persistent) pentru a permite supravieţuirea. Apariţia insuficienţei de VD şi a insuficienţei cardiace se produce în jurul decadei a treia de viaţă. Ecocardiografia arată modificările anatomice.

ANOMALIA EBSTEIN

Se caracterizează prin deplasarea inferioară a valvei tricuspide în interiorul VD; insuficienţa tricuspidiană, hipoplazia VD şi un şunt dreapta-stânga sunt comune. Ecocardiografia arată relaţia de poziţionare dintre valvele tricuspidă şi mitrală, cu deplasarea apicală a foiţei tricuspide septale, mărimea anormală a VD şi gradul insuficienţei tricuspidiene.

PROFILAXIA ENDOCARDITEI ÎN CARDIOMIOPATIILE CONGENITALE

American Heart Association (2007) recomandă profilaxia cu antibiotice doar la anumiţi pacienţi cu boli cardiace congenitale, adică la cei care urmează să fie supuşi unui tratament stomatologic asociat cu bacteriemie şi care prezintă:

1. cardiopatie congenitală cianogenă nereparată chirurgical (de exemplu, tetralogia Fallot);
2. cardiopatie congenitală reparată chirurgical, dar cu defecte reziduale adiacente, cauzate de locul aplicării grefei sau a transcateterului;
3. istoric de reparare completă a unui defect cardiac congenital cu material protetic sau transcateter în ultimele 6 luni.

Pentru mai multe informaţii, vezi Child J. S., Aboulhosn J.: Congenital Heart Disease in the Adult, Cap. 236, p. 1920, în HPIM-18.

CAPITOLUL 123
Valvulopatii

STENOZA MITRALĂ (SM)

Etiologie

De obicei, este de origine reumatismală, deşi istoricul de reumatism articular acut este astăzi rar întâlnit. Rareori este congenitală, formă care se observă în primul rând la sugari.

Istoric

Cei mai mulţi pacienţi încep să prezinte simptome în deceniul al patrulea de viaţă. În ţările în curs de dezvoltare apare mai rapid şi determină simptome severe la vârste mai mici. Simptomele principale sunt dispneea şi edemul pulmonar precipitate de efort, emoţie, febră, anemie, tahicardie paroxistică, graviditate, contact sexual etc.

Examen fizic

La examenul fizic se evidenţiază ventriculul drept mărit; S_1 palpabil, clacment de deschidere a mitralei după A_2 la 0,06-0,12 secunde; intervalul de timp dintre componenta A_2 şi clacment variază invers proporţional cu severitatea SM. Imediat după clacment urmează uruitura diastolică de tonalitate joasă cu accentuarea presistolică în ritm sinusal. Durata uruiturii se corelează cu severitatea stenozei.

Complicaţii

Complicaţiile SM sunt: hemoptizie, embolie pulmonară, infecţie pulmonară, embolizare sistemică; în SM pură, endocardita este rară.

ECG

În mod obişnuit arată o fibrilaţie atrială (FA) sau hipertrofia atriului stâng (AS) dacă este prezent ritmul sinusal. Deviaţia axială dreaptă şi hipertrofia VD apar în cazul prezenţei hipertensiunii pulmonare.

Radiografie toracică

Se evidenţiază mărirea AS şi a VD şi liniile Kerley B.

Ecocardiograma

Este cea mai utilizată metodă neinvazivă de diagnosticare a SM; evidenţiază separarea inadecvată, calcificarea şi îngroşarea foiţelor valvulare şi a aparatului subclavicular, şi hipertrofia AS. Ecocardiografia Doppler estimează gradientul transvascular şi dimensiunile orificiului valvular, precum şi gradul hipertensiunii pulmonare (Cap. 121).

TRATAMENT **Stenoza mitrală (vezi Fig. 123-1)**

Pacienţii cu risc trebuie să beneficieze de profilaxia reumatismului articular acut recidivant. (Penicilină V 250-500 mg p.o. x 2/zi sau benzatin penicilină G 1-2 milioane de U.I. i.m./lună). Dacă este prezentă dispneea, tratamentul constă în restricţie de sare şi diuretice orale; în FA, pentru a încetini frecvenţa, se administrează beta-blocante, digitală sau antagonişti ai canalelor de calciu care limitează frecvenţa (de exemplu, verapamil sau diltiazem). La pacienţii cu FA şi/sau istoric de embolie pulmonară sau sistemică se administrează warfarină (cu ţintă INR = 2-3). În cazul FA cu debut recent se ia în considerare cardioversia (chimică sau electrică) la ritm sinusal, ideal după ≥ 3 săptămâni de anticoagulare. În prezenţa simptomelor şi a unui orificiu mitral ≤ 1,5 cm², se recomandă valvulotomia. În SM necomplicată, procedura de elecţie este valvuloplastia percutanată cu balon. Dacă nu este fezabilă, se efectuează valvulotomia (Fig. 123-1).

INSUFICIENŢA MITRALĂ

Etiologie

Cauzele IM sunt: prolapsul de valvă mitrală (vezi mai jos), boala cardiacă reumatismală, boala cardiacă ischemică cu ischemia unui muşchi papilar, dilataţia VS de orice cauză, calcificarea inelului mitral, cardiomiopatia hipertrofică, endocardita infecţioasă, anomalii congenitale.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale IM sunt: fatigabilitate, stare de slăbiciune şi dispnee de efort. Examenul fizic: pulsul arterial este caracterizat printr-un vârf ascuţit,

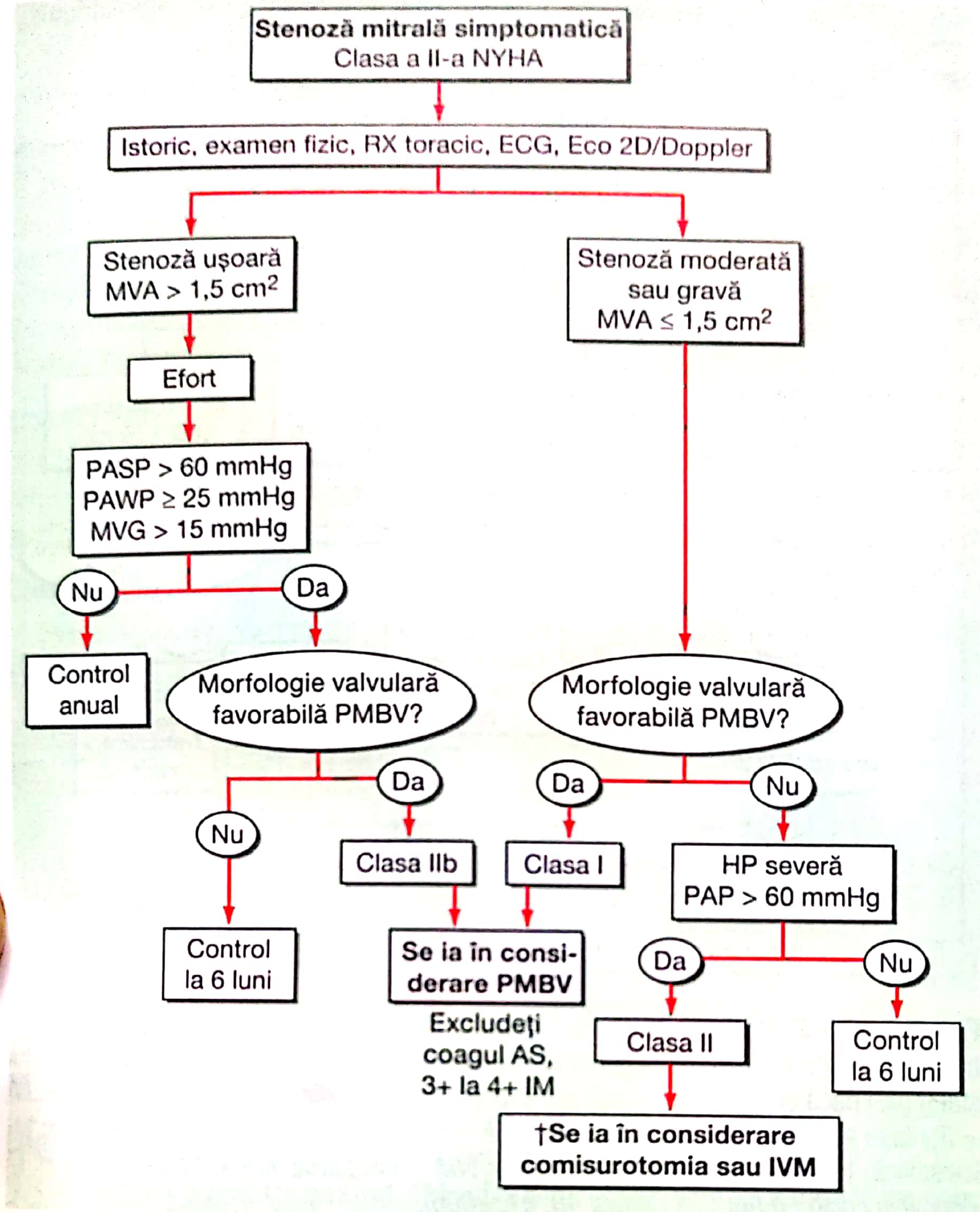


FIGURA 123-1 Managementul stenozei mitrale (SM). † Există controverse dacă pacienții cu SM gravă (MVA < 1,0 cm²) și hipertensiune pulmonară (HP) severă trebuie să beneficieze de valvulotomie mitrală percutanată cu balon (PMBV) sau înlocuirea valvei mitrale (IVM), pentru a preveni insuficiența ventriculară dreaptă. RX = radiografie; ECG = electrocardiogramă; eco = ecocardiografie; AS = atriu stâng; IM = insuficiență mitrală; MVA = suprafața valvei mitrale; MVG = gradientul presional mediu al valvei mitrale; NYHA = New York Heart Association; PASP = presiunea arterială pulmonară sistolică; PAWP = presiunea arterială pulmonară blocată; 2D = bidimensională. *(După R. O. Bonow și colab.:* J Am Coll Cardiol *48: e1, 2006).*

VS hiperkinetic, S_1 diminuat, dedublare largă a lui S_2, suflu holosistolic intens, adeseori un suflu mezodiastolic din cauza creșterii fluxului transvalvular.

Ecocardiograma

AS dilatat, VS hiperkinetic, identificarea mecanismului de producere a IM; examenul Doppler este util în diagnosticul și evaluarea gravității IM și a gradului hipertensiunii pulmonare.

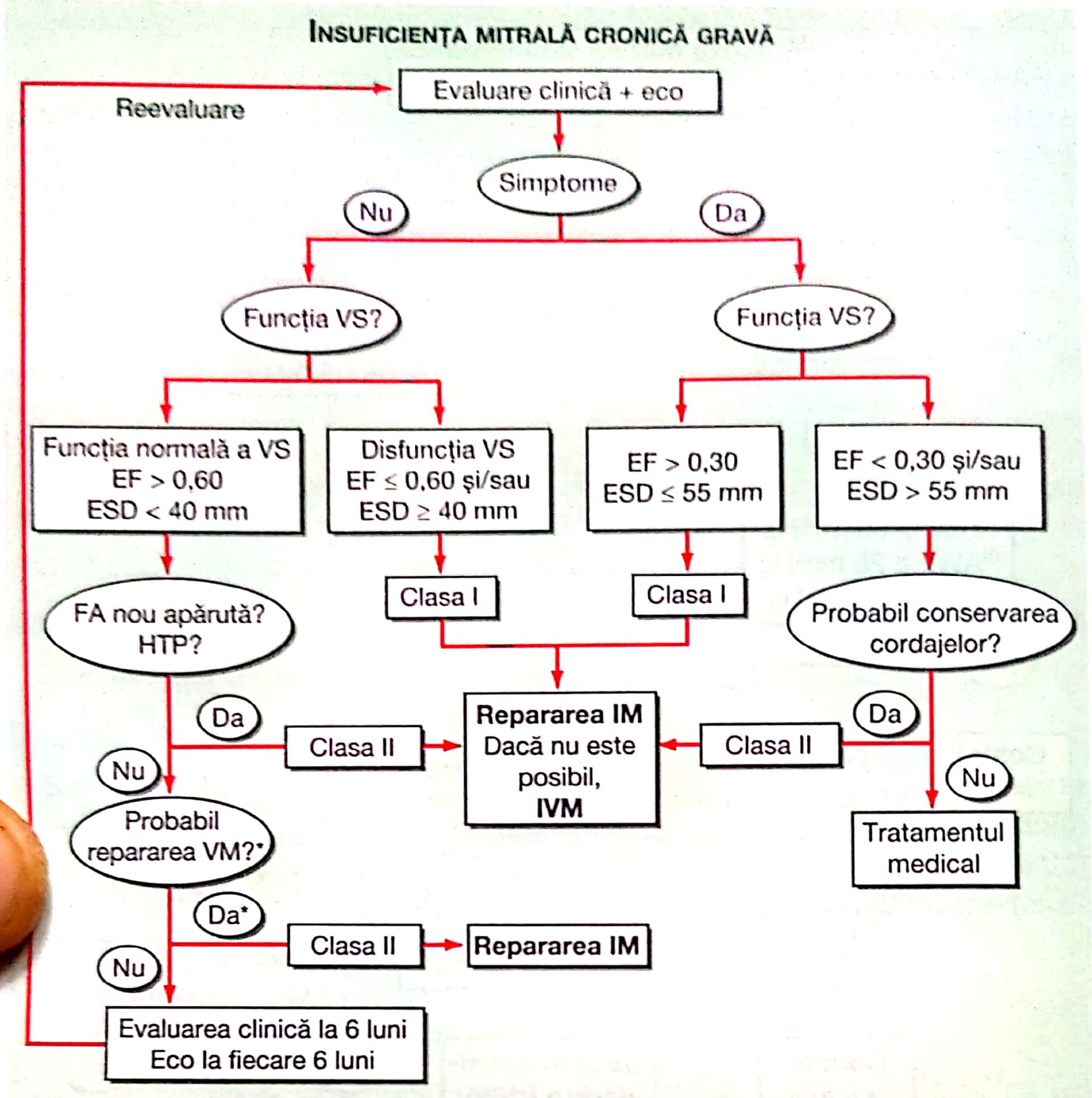


FIGURA 123-2 Managementul insuficienței mitrale avansate. * Repararea valvei mitrale (VM) poate fi efectuată la pacienții asimptomatici cu funcție normală a ventriculului stâng (VS) dacă echipa chirurgicală are experiență și șansele de succes sunt > 90%. FA = fibrilație atrială; Eco = ecocardiografie; EF = fracție de ejecție; ESD = dimensiune telesistolică; HTP = hipertensiune pulmonară; IVM = înlocuirea valvei mitrale. *(După R. O. Bonow și colab.: J Am Coll Cardiol 48: e1, 2006).*

TRATAMENT **Insuficiența mitrală (vezi Fig. 123-2)**

În IM severă/decompensată, tratamentul este același ca în insuficiența cardiacă (Cap. 133). Vasodilatatoarele i.v. (de exemplu, nitroprusiat) sunt benefice în IM acută, gravă. Anticoagulantele sunt indicate în prezența fibrilației atriale. Tratamentul chirurgical (repararea valvei sau înlocuirea) se recomandă dacă pacientul are simptome sau dovezi ale evoluției disfuncției VS [fracția de ejecție a VS ≤ 60% sau diametrul end-sistolic al VS la ecocardiografie este ≥ 40 mm). Intervenția chirurgicală trebuie efectuată înainte de apariția simptomelor de insuficiență cardiacă cronică.

PROLAPSUL VALVEI MITRALE (PVM)

Etiologie

Cel mai frecvent, cauza este necunoscută; poate apărea în reumatismul articular acut, boală cardiacă ischemică, defectul septal atrial, sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos.

Fiziopatologie

Țesut vascular mitral excesiv sau restant cu degenerare mixedematoasă și cordaje tendinoase alungite.

Manifestări clinice

PVM este mai frecvent la femei. Cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici și rămân așa pentru tot restul vieții. Cele mai frecvente simptome sunt: durere toracică dificil de evaluat și aritmii supraventriculare sau ventriculare. Complicația cea mai importantă este IM gravă care duce la insuficiență de VS. Rareori poate apărea embolia sistemică provenită din depozitele valvulare de fibrină. Decesul subit apare foarte rar.

Examen fizic

Clic mezo- sau telesistolic; poate fi multiplu și este urmat de un suflu telesistolic (se auscultă cel mai bine la apex); poate fi amplificat de manevra Valsalva și diminuat prin efortul izometric și poziția revine (Cap. 119).

Ecocardiograma

Evidențiază deplasarea posterioară a unuia sau a ambelor foițe mitrale în sistolă.

TRATAMENT **Prolapsul de valvă mitrală**

Pacientul asimptomatic trebuie încurajat și lămurit. Se consideră că beta-blocantele ameliorează disconfortul toracic și palpitațiile. Profilaxia pentru endocardita bacteriană este recomandată doar dacă există antecedente de endocardită. În cazul pacienților cu IM gravă se recomandă repararea sau înlocuirea valvei; la pacienții cu istoric de accident ischemic tranzitor sau embolizare se recomandă aspirină sau anticoagulante.

STENOZA AORTICĂ (SA)

Etiologie

Cele mai frecvente cauze sunt: (1) calcificarea degenerativă a unei valve congenitale bicuspide; (2) deformarea cronică a unei valve cu trei foițe; (3) boala reumatică (aproape întotdeauna asociată cu boala reumatică *mitrală*).

Simptome

Dispneea de efort, angina pectorală și sincopa sunt cele trei simptome cardinale; ele apar târziu, în evoluție, după ani de obstrucție și orificiul valvular $\leq 1\ cm^2$.

Examen fizic

La examenul fizic se observă puls arterial periferic cu o curbă ascendentă lentă către un vârf tardiv, susținut (parvus et tardus); șoc apexian dublu (S_4 palpabil); componenta A_2 este moale sau absentă; S_4 este frecvent prezent. Suflu sistolic în „diamant", de gradul 3/6, adeseori cu freamăt sistolic. Suflul este auscultat cel mai bine în spațiul doi intercostal drept și iradiază în carotide și uneori către apex (*efectul Gallavardin*).

ECG

Evidențiază adeseori hipertrofia de VS, dar acest lucru nu este util pentru evaluarea cursului bolii.

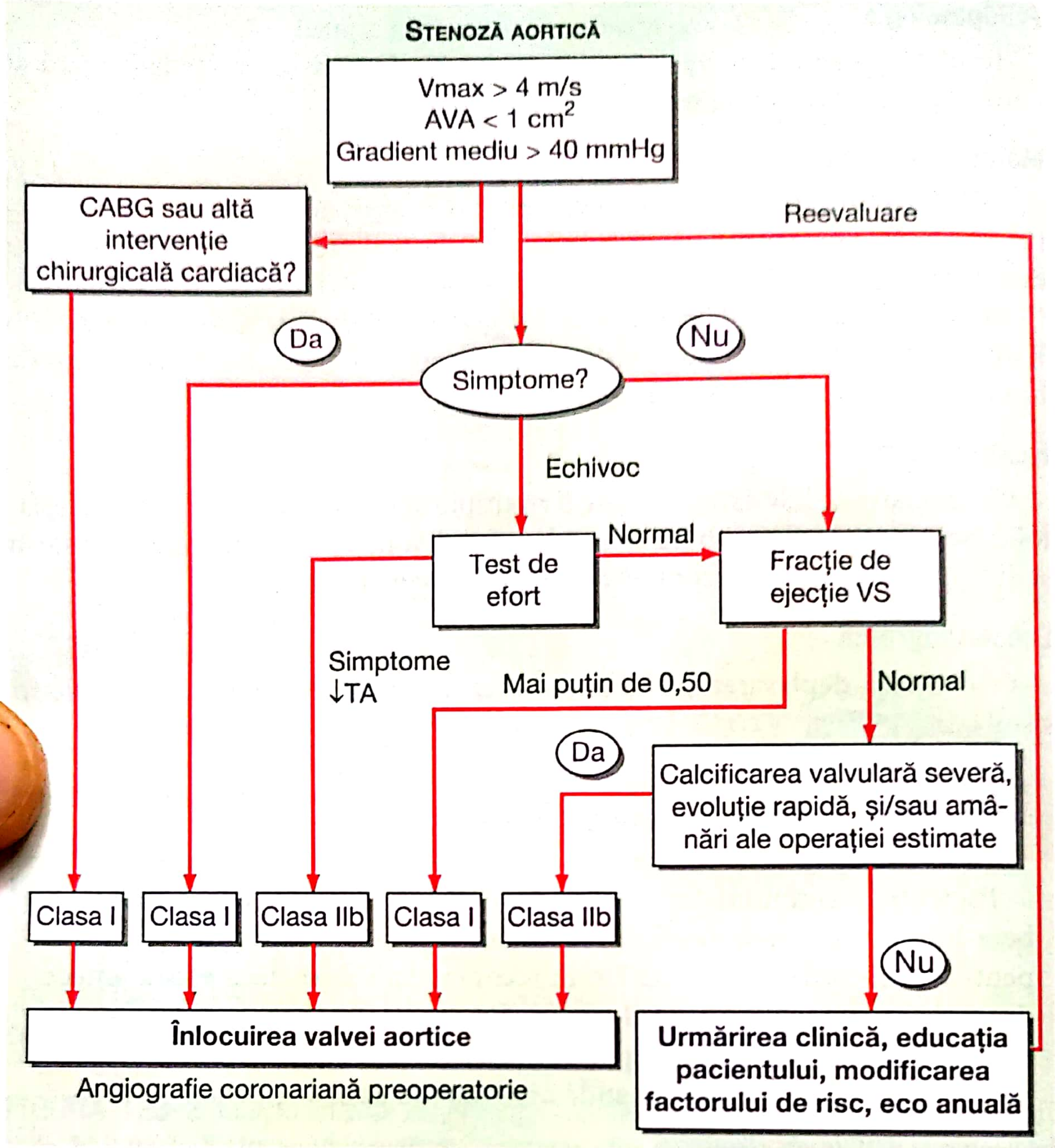


FIGURA 123-3 Algoritm pentru managementul stenozei aortice (SA). AVA = aria valvei aortice; TA = tensiune arterială; CABG = bypass coronarian; VS = ventricul stâng; Vmax = viteza maximă transvalvulară la ecografia Doppler. *(Modificat după C. M. Otto: J Am Coll Cardiol 47:2141, 2006).*

Ecocardiografia

Arată hipertrofia VS, calcificarea şi îngroşarea foiţelor valvulare cu reducerea sistolică a orificiului valvular. Dilatarea şi contracţia scăzută a VS reflectă deteriorarea funcţiei acestuia. Examenul Doppler evaluează gradientul sistolic şi permite calcularea suprafeţei valvulare.

TRATAMENT **Stenoza aortică (vezi Fig. 123-3)**

La pacienţii cu SA severă, activitatea fizică intensă ar trebui evitată chiar în stadiul asimptomatic. Tratamentul pentru insuficienţa cardiacă este cel standard (Cap. 133), dar vasodilatatoarele trebuie administrate cu prudenţă la pacienţii cu boală în stadiu avansat. Înlocuirea valvei la pacienţii adulţi care prezintă simptome din cauza SA şi modificări hemodinamice de obstrucţie

severă. Protezarea valvulară aortică transcateter (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) este o tehnică investigaţională pentru pacienţii cu risc chirurgical foarte crescut şi care a demonstrat rezultate favorabile.

INSUFICIENȚA AORTICĂ (IA)

Etiologie

Valvulară: reumatică (în special dacă se asociază boala mitrală reumatică), valva bicuspidă, endocardită infecţioasă. *Dilatarea rădăcinii aortice*: medionecroză chistică a aortei ascendente, spondilită anchilopoietică, disecţia de aortă, sifilis. Trei pătrimi dintre pacienţii cu SA sunt bărbaţi.

Manifestări clinice

Dispnee de efort şi conştientizarea supărătoare a bătăilor cardiace, angină pectorală şi semne de insuficienţă ventriculară stângă. Presiunea pulsului arterial lărgită, puls „ciocan de apă"; pulsații capilare (semnul Quincke).

A_2 moale sau absent, S_3 este comun. Suflu diastolic decrescendo, aspirativ, de tonalitate înaltă, care se auscultă cel mai bine parasternal stâng (parasternal drept când există dilatație aortică). Poate fi însoţit de un suflu sistolic cauzat de fluxul sangvin crescut.

ECG și radiografia toracică

Hipertrofie ventriculară stângă.

Ecocardiograma

Evidenţiază hipertrofia AS şi a VS, vibraţia rapidă în diastolă a valvei mitrale, aderarea insuficientă a foiţelor valvulare aortice. Examenul Doppler este util în detectarea şi cuantificarea IA.

TRATAMENT **Insuficienţa aortică**

Tratament standard pentru insuficienţă ventriculară stângă (Cap. 133). Dacă este prezentă hipertensiunea arterială se recomandă vasodilatatoare (nifedipină cu perioadă de acţiune lungă şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). Înlocuirea chirurgicală a valvei se recomandă la pacienţii cu IA severă care prezintă simptome sau la pacienţii asimptomatici cu disfuncţie ventriculară stângă (factori de ejecție a VS < 50%, volum telesistolic al VS > 55 mL/m^2, diametru telesistolic > 55 mm sau dimensiuni diastolice ale VS > 75 mm), demonstrată prin studii imagistice.

STENOZA TRICUSPIDIANĂ (ST)

Etiologie

De obicei reumatică, mai frecventă la femei; aproape întotdeauna se asociază cu SM.

Manifestări clinice

Hepatomegalie, ascită, edeme, icter, vene jugulare destinse cu undă *y* lent descendentă (Cap. 119). Suflul diastolic se auscultă cel mai bine parasternal stâng şi se accentuează în timpul inspirului, având o componentă mai intensă presistolic. La radiografia toracică se observă mărirea atriului drept şi a venei

cave superioare. Ecocardiografia Doppler evidenţiază valva tricuspidă îngroşată, separarea incompletă a foiţelor şi estimează gradientul transvalvular.

TRATAMENT **Stenoza tricuspidă**

În ST severă se recomandă repararea sau înlocuirea valvei.

INSUFICIENȚA TRICUSPIDIANĂ (IT)

Etiologie

Cel mai frecvent, IT este funcţională şi secundară dilataţiei marcate a VD de orice cauză şi adeseori se asociază cu hipertensiunea pulmonară.

Manifestări clinice

Insuficienţă ventriculară dreaptă gravă, cu edeme, hepatomegalie şi unde *v* proeminente şi o scădere rapidă a undei *y* (Cap. 119). Suflul sistolic de-a lungul marginii inferioare stângi a sternului se accentuează în inspir. Ecocardiografia Doppler confirmă diagnosticul şi estimează severitatea.

TRATAMENT **Insuficienţa tricuspidiană**

Tratament diuretic intensiv când sunt prezente semnele insuficienţei cardiace drepte. În cazurile grave (în absenţa hipertensiunii pulmonare severe) se recomandă tratament chirurgical, care constă în anuloplastie tricuspidiană sau înlocuirea valvei.

Pentru mai multe informații, vezi O'Gara P., Loscalzo J.: Valvular Heart Disease, cap. 237, p. 1929, în HPIM-18.

CAPITOLUL 124
Cardiomiopatii și miocardite

Cardiomiopatiile sunt boli care afectează primar miocardul. În Tabelul 124-1 sunt prezentate caracteristicile celor trei tipuri importante de cardiomiopatii. Tabelul 124-2 detaliază evaluarea comprehensivă iniţială pentru suspiciunea de cardiomiopatie.

CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ (CMD)

Ventricul stâng (VS) simetric dilatat, cu afectarea funcţiei de pompă sistolică; de obicei, ventriculul drept (VD) nu este implicat.

TABELUL 124-1 CARACTERISTICILE CARDIOMIOPATIILOR SIMPTOMATICE

	Dilatativă	Restrictivă	Hipertrofică
Fracție de ejecție (normal > 55%)	De obicei < 30% cu simptome severe	25-90%	> 60%
Dimensiuni diastolice ale ventriculului stâng (normal < 55 mm)	≥ 60 mm	< 60 mm (pot fi scăzute)	Adeseori scăzute
Grosimea peretelui ventricular stâng	Scăzută	Normală sau crescută	Crescută foarte mult
Dimensiunile atriale	Crescute	Crescute, chiar masiv	Crescute
Insuficiența valvulară	Legată de dilatația inelului; cea mitrală apare timpuriu în timpul decompensării; insuficiența tricuspidiană apare tardiv în evoluție	Legată de implicarea endocardului; insuficiența mitrală și tricuspidiană sunt frecvente, rareori severe	Legată de interacțiunea valvă-sept; insuficiența mitrală
Simptome inițiale obișnuite	Intoleranță la efort	Intoleranță la efort, retenție timpurie de lichide	Intoleranță la efort; pot apărea dureri în piept
Simptome de congestie*	Stânga înainte de dreapta, cu excepția adulților tineri	Adesea domină dreapta	Congestia cardiacă stângă poate apărea tardiv în evoluție
Aritmii	Tahiaritmie ventriculară; bloc de conducere în boala Chagas și în unele familii. Fibrilație atrială	Rareori ventriculare, excepție în sarcoidoză; bloc de conducere în sarcoidoză și amiloidoză. Fibrilație atrială	Tahiaritmie ventriculară; fibrilație atrială

* Simptomele congestiei stângi: dispnee de efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă. Simptome drepte sistemice versus congestie: disconfort la aplecare, distensie abdominală și hepatică, edeme periferice.

Etiologie

Aproximativ 33% dintre pacienți au forme familiale de boală, incluzând și acele cazuri determinate de mutații în genele care codifică proteinele sarcomerice. Alte cauze sunt: miocardită în antecedente, toxine diferite [etanol, anumite medicamente anticanceroase (doxorubicina, trastuzumab, imatinib, mesilat)], boli de țesut conjunctiv, distrofii musculare, graviditate. Afectarea funcției ventriculare stângi din cauza bolii coronariene severe/infractului miocardic sau a insuficienței aortice/mitrale cronice se comportă similar.

TABELUL 124-2 EVALUAREA INIȚIALĂ A CARDIOMIOPATIILOR

Evaluarea clinică
Istoric și examen fizic pentru a identifica afecțiunile cardiace și necardiace[a].
Istoric familial detaliat de boală cardiacă, cardiomiopatie, miopatie scheletică, boli de conducere și tahiaritmii, moarte subită.
Istoric de consum de alcool și droguri ilicite, chimio- sau radioterapie[a].
Evaluarea capacității de a efectua activități de rutină[a].
Evaluarea statusului volumic, a tensiunii arteriale ortostatice, a indexului de masă corporală.
Examene de laborator
Electrocardiogramă[a].
Radiografie toracică[a].
Ecocardiografie bidimensională și Doppler[a].
Clinic:
sodiu[a], potasiu[a], calciu[a], magneziu[a] serice
glucoză à jeun (glicohemoglobină în DZ)
creatinină[a], ureea[a] în sânge
albumină[a], proteine totale[a], teste funcționale hepatice[a]
profilul lipidic
hormonul de stimulare tiroidiană[a]
fier seric, saturația transferinei
sumar de urină
creatinkinază
Hematologie:
hemoglobină/hematocrit[a]
hemoleucogramă cu formulă leucocitară[a], inclusiv eozinofile
viteza de sedimentare a hematiilor
Evaluarea inițială doar la pacienții selectați pentru un posibil diagnostic specific
Titrări pentru infecții în prezența suspiciunii clinice:
acută virală (virus coxsackies, echovirus, virusul gripei)
virusul imunodeficienței umane
boala Chagas, boala Lyme, toxoplasmoză
Cateterizare cu angiografie coronariană la pacienții cu angină pectorală care sunt candidați pentru intervenție chirurgicală[a]
Serologie pentru boală reumatismală activă
Biopsie endomiocardică, inclusiv probă pentru microscopie electronică atunci când se suspicionează un diagnostic specific cu implicații terapeutice.
Screening pentru apnee obstructivă de somn.

[a] Recomandări de nivel I de la ACC/AHA Practice Guidelines for Cronic Heart Failure in the adult.
Sursă: după S. A. Hunt și colab.: Circulation 112: 2005.

Simptome

Insuficiență cardiacă congestivă (Cap. 133); apar tahiaritmii și emboli periferici proveniți de la trombuși ai peretelui VS.

Examen fizic

La examenul fizic se evidențiază: distensie venoasă jugulară, raluri, șoc apexian difuz și diskinetic, S_3, hepatomegalie, edeme periferice; sunt prezente de obicei suflurile de insuficiență mitrală și tricuspidiană.

ECG

Blocul de ramură stângă și modificările de ST-T sunt frecvente.

Radiografie toracică

La radiografia toracică se observă cardiomegalie, redistribuție vasculară pulmonară, exsudat pulmonar.

Ecocardiogramă, CT și RMN cardiac

Evidențiază hipertrofie de VS și VD cu afectare globală a funcției de pompă. Modificările *regionale* ale peretelui sugerează boală coronariană mai degrabă decât cardiomiopatie primară.

Peptidul natriuretic tip B (BNP)

În insuficiența cardiacă nivelul de BNP este crescut, dar nu la pacienții cu dispnee cauzată de boala pulmonară.

TRATAMENT Cardiomiopatia dilatativă

Terapia standard pentru insuficiența cardiacă (Cap. 133): diuretice pentru supraîncărcarea lichidiană, tratament vasodilatator cu inhibitori ECA (de preferat), blocante ale receptorilor angiotensinei sau combinația hidralazină-nitrat limitează evoluția bolii și scade mortalitatea. Se adaugă beta-blocante la majoritatea pacienților. Spironolactona se poate administra pacienților cu insuficiență cardiacă avansată. Anticoagularea cronică cu warfarină se ia în considerare dacă pacientul prezintă fibrilație atrială (FA), embolie anterioară sau IM mare anterior recent. Medicamentele antiaritmice (de exemplu amiodaronă sau dofetilide) pot fi utile pentru menținerea ritmului sinusal la pacienții cu FA. La cei cu insuficiență cardiacă ≥ clasa a III-a și fracție de ejecție a VS < 35% se poate implanta un defibrilator. În cazul insuficienței cardiace persistente clasa III-IV, fracție de ejecție a VS (35%) și QRS > 120 ms, pacing-ul biventricular poate fi luat în considerare. Pot fi administrate imunosupresive dacă la biopsia VS s-a depistat miocardita activă (există controverse, deoarece eficacitatea pe termen lung nu a fost demonstrată). La anumiți pacienți trebuie luat în considerare transplantul cardiac.

CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ

Creșterea rigidității miocardului afectează relaxarea ventriculară; presiunea diastolică ventriculară este crescută. Cauzele pot fi: bolile infiltrative (amiloidoza, sarcoidoza, hemocromatoza, eozinofiliile), fibroza endomiocardică, boala Fabry și iradierea mediastinală anterioară.

Simptome

Simptomele sunt cele ale insuficienței cardiace, deși insuficiența cardiacă dreaptă este adeseori predominantă, cu edeme periferice și ascită.

Examen fizic

Predomină semnele de insuficiență cardiacă dreaptă, distensia venelor jugulare, hepatomegalie, edeme periferice, suflu de insuficiență tricuspidiană; S_4 este prezent.

ECG

ECG-ul evidențiază voltaj scăzut în derivațiile membrelor, tahicardie sinusală, modificări nespecifice de ST și T.

Ecocardiogramă, CT și RMN cardiac

Se observă: hipertrofie atrială bilaterală; îngroșarea pereților ventriculari („aspect pestriț") în bolile infiltrative, în special în amiloidoză. Funcția sistolică este de obicei normală sau poate fi ușor redusă.

Cateterismul cardiac

Creșterea presiunii diastolice a ventriculului drept și a celui stâng cu configurație „pantă și platou"; biopsia de VD este utilă pentru detectarea bolii infiltrative (biopsia de mucoasă rectală sau aspirarea grăsimii abdominale este utilă în diagnosticul amiloidozei).

Notă: trebuie făcut diagnosticul diferențial între cardiomiopatia restrictivă și pericardita constrictivă, care este corectabilă chirurgical. Îngroșarea pericardului în pericardită se evidențiază de obicei prin CT sau RMN.

TRATAMENT Cardiomiopatia restrictivă

Restricția de sare și tratamentul diuretic ameliorează congestia pulmonară și sistemică; digitala nu se recomandă cu excepția cazurilor de afectare a funcției sistolice sau de prezență a aritmiilor atriale. **Notă:** în amiloidoză există sensibilitate crescută la digitală. Anticoagularea este adeseori indicată, în special la pacienții cu boală endomiocardică eozinofilică. Pentru tratamentul specific în hemocromatoză și sarcoidoză, vezi Cap. 357 și respectiv 329, în HPIM-18.

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Cardiomiopatia hipertrofică se caracterizează prin hipertrofie ventriculară stângă, adeseori asimetrică, fără o cauză evidentă, cum ar fi hipertensiunea arterială sau boala valvulară. De obicei, funcția sistolică este normală; rigiditatea crescută a VS duce la creșterea presiunii diastolice de umplere. Se pare că este vorba de mutații ale proteinelor sarcomerice (transmitere autozomal dominantă).

Simptome

Simptomele afecțiunii sunt secundare creșterii presiunii diastolice, gradientului de presiune dinamic (dacă este prezent) și aritmiilor; dispnee de efort, angină pectorală și presincopă; de asemenea, se poate produce decesul subit.

Examen fizic

La examenul fizic se constată: puls arterial carotidian care crește rapid, puls bisferiens, S_4 prezent; suflu sistolic aspru parasternal stâng, suflu holosistolic de insuficiență mitrală la apex; suflul se modifică la manevra Valsalva sau alte manevre (Cap. 119).

ECG

ECG-ul evidențiază hipertrofie ventriculară stângă și unde Q largi „septale" în derivațiile I, aVL, V_{5-6}. Mulți pacienți prezintă perioade de fibrilație atrială sau tahicardie ventriculară în timpul monitorizării Holter.

Ecocardiograma

La examenul ecocardiografic se decelează: hipertrofie ventriculară stângă, adeseori asimetrică, în special a septului sau a apexului; funcția contractilă a VS este de obicei foarte bună, cu volum telesistolic redus. Dacă există o obstrucție a tractului de ejecție VS, sunt prezente mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale și închiderea parțială mezosistolică a valvei aortice. Ecocardiografia Doppler arată un gradient sistolic de presiune între corpul ventriculului stâng și regiunea subaortică.

TRATAMENT Cardiomiopatia hipertrofică

Activitățile fizice intense ar trebui evitate. Beta-blocantele, verapamilul sau disopiramida se utilizează pentru a reduce simptomele. Digoxinul, alte medicamente inotrope, diureticele și vasodilatatoarele sunt, în general, contraindicate. Profilaxia cu antibiotice a endocarditei (Cap. 89) este necesară doar la pacienții cu istoric de endocardită. Medicamentele antiaritmice, în special amiodarona, pot supresa aritmia atrială sau ventriculară. Totuși, la pacienții cu risc crescut [de exemplu, istoric de sincopă sau stop cardiac, tahicardie ventriculară nesusținută, HVS marcată (> 3 cm)], hipotensiune de efort sau istoric familial de moarte subită, se poate lua în considerare implantarea unui defibrilator. La anumiți pacienți, gradientul de presiune poate fi redus prin infarctizare controlată a septului, prin injectarea de etanol în artera septală. Miectomia chirurgicală poate fi eficace la pacienții care nu răspund la tratamentul medicamentos.

MIOCARDITELE

Miocardita este inflamația miocardului care poate evolua către cardiomiopatie dilatativă cronică; cel mai frecvent, cauza este virală (de exemplu, parvovirus B19, virus Coxsackie, adenovirus, virus Epstein-Barr). De asemenea, miocardita poate apărea la pacienții cu infecție cu HIV, hepatită C sau boala Lyme. Boala Chagas este o cauză comună a miocarditei în zonele endemice, de obicei America Centrală și de Sud.

Istoric

Pacienții prezintă febră, oboseală, palpitații; dacă apare disfuncție ventriculară stângă, sunt prezente simptome de insuficiență cardiacă. Miocardita virală poate fi precedată de infecție de căi respiratorii superioare.

Examen fizic

La examenul fizic se constată: febră, tahicardie, S_1 asurzit, S_3 prezent.

Examene de laborator

Nivelurile izoenzimei CK-MB şi ale troponinelor cardiace pot fi crescute în absenţa IM. Titrul anticorpului antiviral convalescent poate creşte.

ECG

Pe ECG apar modificări tranzitorii de ST şi T.

Radiografie toracică

Acest examen arată cardiomegalie.

Ecocardiografie, RMN cardiac

Evidenţiază: funcţie ventriculară stângă redusă, exsudatul pericardic este prezent dacă este prezentă şi pericardita. Pentru RMN se utilizează ca substanţă de contrast gadoliniu.

TRATAMENT Miocardite

Se recomandă repaus; răspunde la tratamentul pentru insuficienţa cardiacă (Cap. 133); eficacitatea terapiei cu imunosupresive (de exemplu, steroizi) nu a fost demonstrată cu excepţia afecţiunilor izolate (de exemplu, sarcoidoză şi miocardită cu celule gigantice). În cazurile fulminante poate fi indicat transplantul cardiac.

Pentru mai multe informații, vezi Stevenson L.W., Loscalzo J.: Cardiomyopathy and Myocarditis, Cap. 238, p. 1951, în HPIM-18.

CAPITOLUL 125

Afecțiunile pericardului

PERICARDITA ACUTĂ

Etiologie (vezi Tabelul 125-1)

Istoric

Durerea toracică severă, asemănătoare cu cea din IM acut, ca o înţepătură, de tip pleural; poate fi ameliorată prin poziţia şezând aplecat înainte; frecvent, este însoţită de febră şi palpitaţii. Durerea este adesea absentă în pericarditele cu evoluţie lentă (de exemplu, pericardita tuberculoasă, postiradiere, neoplazică, uremică).

Examen fizic

La examenul fizic se constată : puls rapid sau neregulat, frecătură pericardică de intensitate variabilă, care se aude cel mai bine cu pacientul în poziţie şezândă.

ECG (vezi Tabelul 125-2 şi Fig. 125-1)

Supradenivelarea difuză a segmentului ST prezentă în toate derivaţiile, cu excepţia aVR şi V_1; supradenivelarea segmentului PR (şi/sau supradenivelare

TABELUL 125-1 CAUZE FRECVENTE DE PERICARDITĂ

Idiopatică
Infecții (în special virale)
Infarct miocardic acut
Neoplasme
Radioterapia mediastinului
Insuficiența renală cronică
Colagenoze (de exemplu artrita reumatoidă, LES)
Indusă de medicamente (de exemplu, procainamida, hidralazina)
Post-injurie cardiacă (după câteva săptămâni de la o intervenție cardiacă pe cord sau de la un infarct miocardic)

PR în aVR). Segmentele ST supradenivelate revin la normal în câteva *zile* (spre deosebire de IM acut) şi apar undele T negative. Pot să apară extrasistole atriale şi fibrilaţie atrială. Se diferenţiază pe ECG şi repolarizarea precoce (raportul ST/T < 0,25 în repolarizarea precoce, dar > 0,25 în pericardită).

Radiografia toracică

La radiografie se observă: siluetă cardiacă simetric lărgită; dacă este > 250 mL, este prezent revărsatul pleural.

Ecocardiograma

Ecocardiografia este tehnica de laborator cea mai eficientă pentru detectarea revărsatului pericardic, care se asociază frecvent cu pericardita acută.

TABELUL 125-2 ECG ÎN PERICARDITA ACUTĂ VERSUS IM CU SUPRADENIVELARE ACUTĂ DE ST

Supradenivelarea segmentului ST	Derivații ECG implicate	Evoluția segmentului ST și a undei T	Subdenivelarea segmentului ST
Pericardită			
Concavă	Toate derivaţiile cu excepţia aVR şi V_1	ST rămâne supradenivelat câteva zile; după ce ST revine la normal, unda T se negativează	Da, în majoritate
IM cu supradenivelare acută de ST			
Convexă	Supradenivelare de ST doar în derivaţiile regiunii infarctizate; subdenivelare de ST în derivaţiile opuse	Dacă terapia de reperfuzie eşuează, apar unde T negative cu ore înainte ca ST să devină izoelectric; apoi apare unda Q	Nu

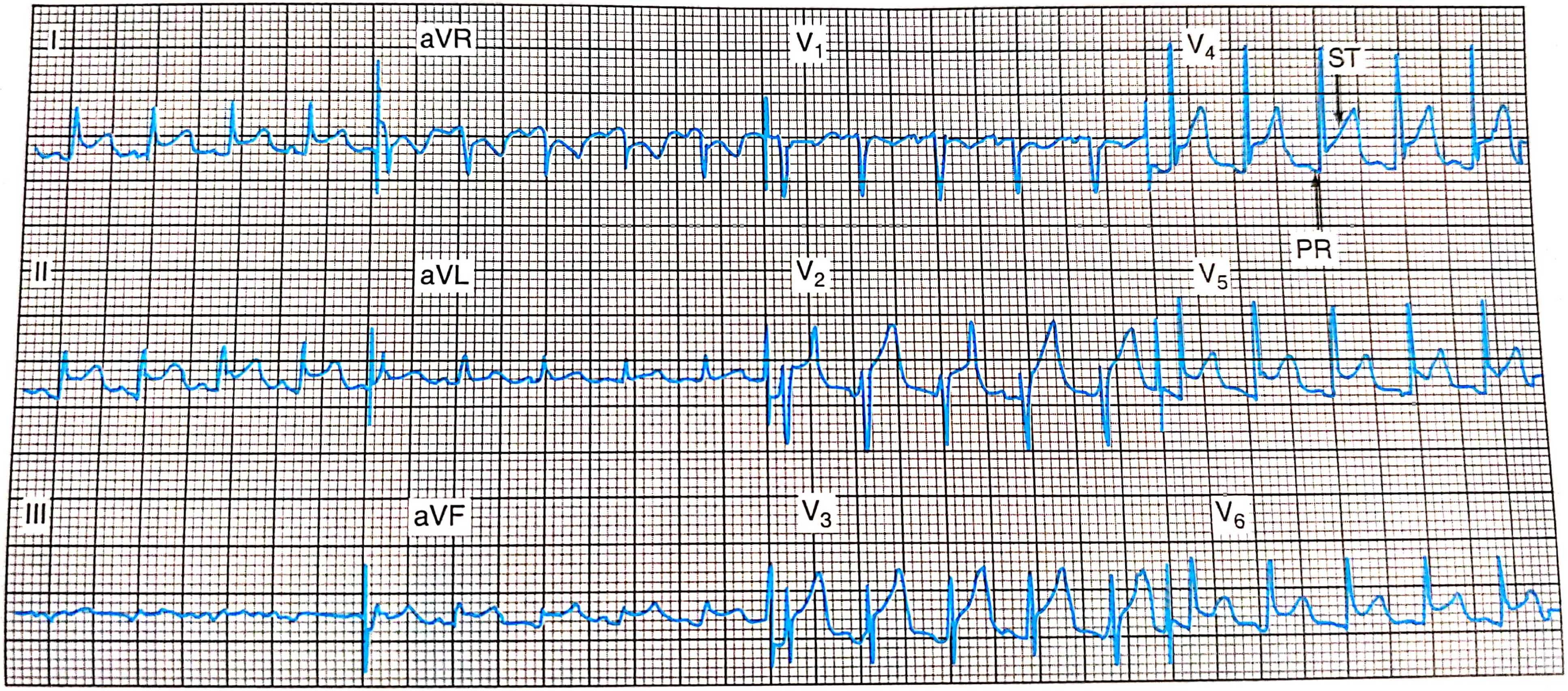


FIGURA 125-1 Electrocardiograma în pericardita acută. Se observă supradenivelare difuză a segmentului ST și subdenivelarea segmentului PR.

TRATAMENT Pericardita acută

In pericardita acută se administrează: aspirină 650-975 mg x 4/zi sau alt AINS (de exemplu, ibuprofen 400-600 mg x 3/zi sau indometacin 25-50 mg x 3/zi); colchicină 0,6 mg x 2/zi poate fi benefică, reducând recăderile. Pentru durerea severă, refractară la tratament, se poate utiliza, ca ultimă soluție, prednison 40-80 mg/zi. Durerea prelungită sau episoadele frecvent recurente pot beneficia de pericardectomie. Anticoagulantele sunt contra-indicate în pericardita acută din cauza riscului de sângerare pericardică.

TAMPONADA CARDIACĂ

Este o afecțiune extrem de gravă, care constă în acumularea de lichid sub presiune în pericard, obstrucționând umplerea ventriculelor și scăderea debitului cardiac.

Etiologie

Cauzele tamponadei cardiace sunt: pericardită în antecedente (cel mai frecvent, tumoră metastatică, uremie, virală sau idiopatică), traumatism cardiac sau perforația miocardului în timpul efectuării cateterizării cardiace sau al plasării unui pacemaker.

Istoric

Hipotensiunea arterială se poate dezvolta brusc; simptomele subacute includ: dispnee, stare de slăbiciune și confuzie.

Examen fizic

La examenul fizic se observă: tahicardie, hipotensiune arterială, puls paradoxal (scădere > 10 mmHg a presiunii arteriale sistolice la sfârșitul inspirului), distensia venelor jugulare cu pantă descendentă *x* păstrată, dar dispariția lui *y* descendent; zgomote cardiace estompate. Dacă tamponada se dezvoltă subacut, pot apărea edeme periferice, hepatomegalie și ascită.

ECG

Voltaj scăzut în derivațiile membrelor; revărsatul lichidian masiv poate produce alternanțe electrice (alternarea dimensiunilor complexelor QRS).

Radiografia cardiacă

Mărirea siluetei cardiace (> 250 mL – este prezent revărsatul pericardic).

Ecocardiografie

Mișcare de pendulare a cordului în cazul unui revărsat masiv; modificarea respiratorie a dimensiunilor VD cu colapsul AD și a VR în timpul diastolei. Examenul Doppler arată variație respiratorie marcată a vitezei fluxului transvalvular.

Cateterizare cardiacă

Confirmă diagnosticul; evidențiază egalizarea presiunilor diastolice în toate cele patru camere cardiace; presiunea pericardică = presiunea în AD.

TRATAMENT Tamponada cardiacă

Pericardiocenteza trebuie efectuată imediat, cu restabilirea pe cale i.v. a volumului sangvin.

PERICARDITA CONSTRICTIVĂ

Este o afecțiune în care pericardul rigid afectează umplerea ventriculilor, determinând creșterea presiunii venoase sistemice și pulmonare și scăderea debitului cardiac. Cauza o reprezintă vindecarea unei pericardite anterioare cu formarea de țesut de granulație și cicatrice ferme. Alte cauze sunt pericardita virală, tuberculoza (în special în țările în curs de dezvoltare), o intervenție anterioară pe cord, boli vasculare de colagen, uremia, neoplasme și iradierea mediastinului.

Istoric

Debut treptat al dispneei, oboseală, edeme ale membrelor inferioare, abdomen proeminent; mai rar apar simptome de insuficiență ventriculară stângă.

Examen fizic

Tahicardie, distensia venelor jugulare (cu *y* descendent proeminent) care se accentuează în inspir (semnul Kussmaul); hepatomegalie, ascită și edemele periferice sunt frecvente; adeseori este evident „clacmentul pericardic", care apare după S_2.

ECG

Voltaj scăzut în derivațiile membrelor; sunt frecvente aritmiile atriale.

Radiografia toracică

Calcificarea pericardului este mai frecventă în pericardita tuberculoasă.

Ecocardiografie

Pericard îngroșat; contracție ventriculară normală, oprirea bruscă a umplerii ventriculare în protodiastolă. Dilatația venei cave inferioare apare frecvent.

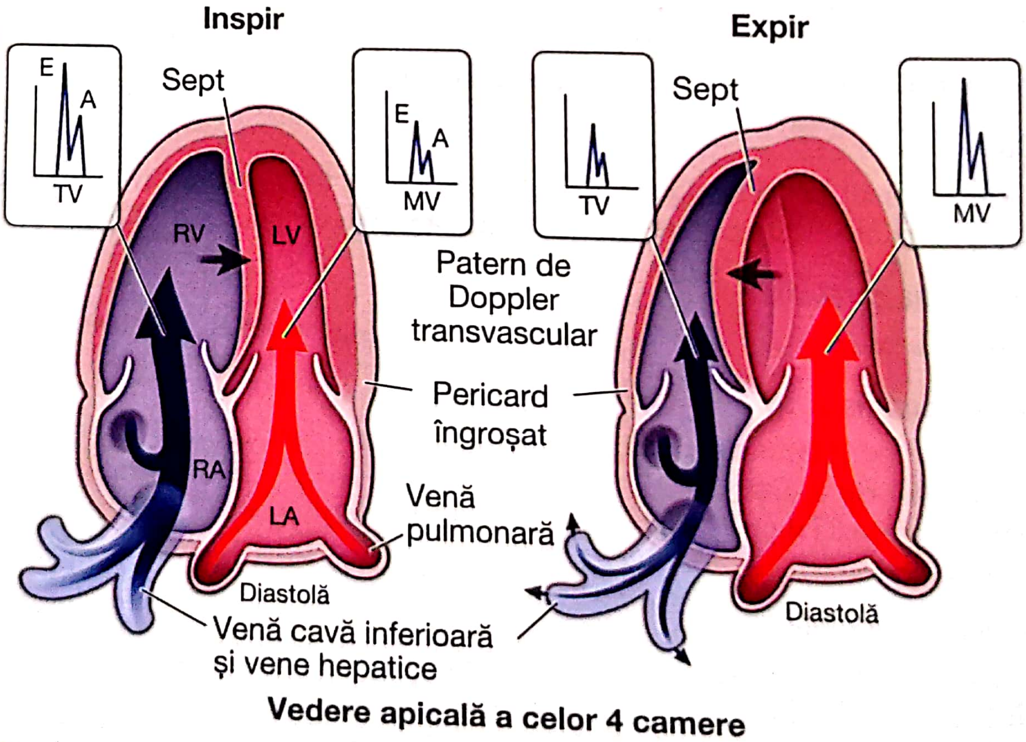


FIGURA 125-2 Pericardita constrictivă. Schema Doppler a modificărilor respirofazice în fluxul mitral și tricuspidian. Patternurile reciproce ale umplerii ventriculare sunt evaluate prin examinarea Doppler cu pulsație a fluxului mitral (MV) și tricuspidian (TV) *(prin bunăvoința lui Bernard E. Bulwer).*

Efectele dramatice ale respirației sunt tipice: – în timpul inspirației, septul ventricular se deplasează la stânga, cu reducerea semnificativă a vitezei fluxului de sânge la nivelul valvei mitrale; în expirație procesul se produce invers (Fig. 125-2).

CT sau RMN

Sunt mult mai exacte decât ecocardiograma pentru a demonstra îngroșarea pericardului.

Cateterizarea cardiacă

Egalizarea presiunilor diastolice în toate camerele; măsurarea presiunilor ventriculare arată aspectul de „dip and plateau". Trebuie făcut diagnosticul diferențial cu cardiomiopatia restrictivă (Tabelul 125-3).

TRATAMENT **Pericardita constrictivă**

Tratamentul constă în stripare chirurgicală a pericardului. Ameliorarea progresivă se produce pe parcursul a câteva luni.

TABELUL 125-3 ASPECTE CARE DIFERENȚIAZĂ PERICARDITA CONSTRICTIVĂ DE CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ

	Pericardita constrictivă	Cardiomiopatia restrictivă
Examen fizic		
Semnul Kussmaul	Prezent	Poate fi prezent
Clicul pericardic	Poate fi prezent	Absent
Radiografie toracică		
Calcificare pericardică	Poate fi prezent	Absent
Ecocardiografie		
Pericard îngroșat	Prezent	Absent
Miocard îngroșat	Absent	Prezent
Variații exagerate ale vitezei fluxului transvalvular	Prezent	Absent
CT sau RMN		
Pericard îngroșat	Prezent	Absent
Cateterizare cardiacă		
Egalizarea presiunilor diastolice în VD și VS	Da	Adesea VS > VD
Presiune sistolică AP crescută	Rareori	De obicei
Efectul inspirației asupra presiunilor sistolice	Discordant: VS↓, VD↑	Concordant: VS↓, VD↓
Biopsie cardiacă	Normală	De obicei anormală (de exemplu, amiloid)

Abrevieri: VS, ventricul stâng; AP, artera pulmonară; VD, ventricul drept.

ABORDAREA PACIENTULUI **Revărsat pericardic asimptomatic de cauză necunoscută**

Dacă anamneza și examenul fizic nu sugerează etiologia, următoarele examene pot ajuta la punerea diagnosticului:

- teste cutanate și culturi pentru tuberculoză (Cap. 103);
- nivelul albuminemiei serice și al proteinelor urinare (sindrom nefrotic);
- creatinină și uree serică (insuficiență renală);
- teste funcționale tiroidiene (mixedem);
- anticorpi antineutrofilici (LES sau alte colagenoze);
- căutarea unei tumori primare (în special pulmonare sau mamare).

Pentru mai multe informații, vezi Braunwald E: Pericardial Disease, Cap. 239, p. 1971, în HPIM-18.

CAPITOLUL 126
Hipertensiunea arterială

Definiție

Hipertensiunea arterială reprezintă creșterea cronică a TA (sistolică ≥ 149 mmHg sau diastolică ≥ 90 mmHg); etiologia este necunoscută la 80-95% dintre pacienți (hipertensiune arterială esențială). Întotdeauna trebuie avută în vedere o formă corectabilă, secundară, de hipertensiune arterială, în special la pacienții cu vârsta sub 30 de ani sau la cei la care debutul bolii s-a produs după 55 de ani. Hipertensiunea sistolică izolată (sistolica ≥ 140, diastolica < 90) mai frecventă la vârstnici, este cauzată de reducerea complianței vasculare.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

Stenoza arterială renală (hipertensiunea renovasculară)

Este cauzată fie de ateroscleroză (bărbat vârstnic), fie de displazia fibromusculară (femeie tânără). Se prezintă cu debut recent al hipertensiunii, refractară la terapia standard antihipertensivă. Zgomotele abdominale sunt prezente în 50% dintre cazuri; adeseori audibilă; poate fi prezentă hipokaliemia cauzată de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Boala parenchimatoasă renală

Nivel seric crescut al creatininei și/sau modificarea sumarului de urină, deoarece poate conține proteine, celule sau cilindri.

Coarctația de aortă

Este o afecțiune întâlnită la copii sau la adulții tineri; constricția este de obicei localizată în aortă, la locul de origine al arterei subclaviculare stângi. Examenul fizic evidențiază pulsuri femurale atenuate și întârziate; suflu sistolic

cu caracter aspirativ, care se aude cel mai bine în partea stângă a zonei interscapulare. Radiografia toracică evidenţiază identităţile aortei la nivelul coarctaţiei şi eroziuni costale (din cauza dezvoltării circulaţiei colaterale).

Feocromocitomul

Este o tumoră care secretă catecolamine, de obicei localizată în medulosuprarenală sau în ţesutul paraganglionar extraadrenalian, şi care se prezintă ca o hipertensiune paroxistică sau susţinută la pacienţii tineri, până la vârsta mijlocie. Sunt frecvente episoade de cefalee, instalate brusc, palpitaţii şi diaforeză profuză. Se pot asocia: scăderea în greutate, *hipotensiune* ortostatică şi modificarea toleranţei la glucoză. Feocromocitomul se poate localiza în peretele vezicii urinare, pacienţii prezentând tulburări de micţiune, determinate de excesul de catecolamine. Diagnosticul se bazează pe creşterea nivelului plasmatic al metanefrinelor sau a nivelului urinar al metaboliţilor catecolaminelor (în urina pe 24 de ore) (vezi mai jos); tumora poate fi localizată prin CT sau RMN.

Hiperaldosteronismul

De obicei este cauzat de un adenom secretant de aldosteron sau de o hiperplazie bilaterală. Trebuie suspicionat la toţi pacienţii hipertensivi care prezintă o hipokaliemie şi care nu primesc tratament cu diuretice. (Cap. 182)

Alte cauze

Anticoncepţionale orale, apneea obstructivă de somn (Cap. 146), sindromul Cushing şi sindromul adrenogenital (Cap. 182), boli tiroidiene (Cap. 181), hiperparatiroidismul şi acromegalia (Cap. 179). La pacienţii cu HTA sistolică şi presiunea pulsului mărită, se iau în considerare tireotoxicoza, insuficienţa aortică (Cap. 123) şi fistula AV sistemică.

ABORDAREA PACIENTULUI — **Hipertensiunea arterială**

Anamneză: Cei mai mulţi pacienţi sunt asimptomatici. HTA severă poate determina cefalee, ameţeli sau vedere înceţoşată.

Elemente relevante pentru forme specifice de HTA secundară: utilizarea de medicamente (de exemplu, anticoncepţionale, glucocorticoizi, decongestionante, eritropoietină, AINS, ciclosporină; crize de cefalee, transpiraţie sau tahicardie (feocromocitomul); antecedente de afecţiuni renale sau traumatism abdominal (hipertensiune renală); somnolenţă diurnă şi sforăit (apnee de somn).

Examen fizic: TA se măsoară cu o manşetă care are dimensiuni potrivite pentru braţul pacientului (manşetă largă pe un braţ mare). TA se măsoară la ambele braţe şi la picioare (evaluare pentru coarctaţie de aortă). Semnele de hipertensiune sunt: modificări arteriolare retiniene (îngustare); hipertrofie ventriculară stângă; A_2 şi S_4 de intensitate crescută. Prezenţa aspectului cushingoid, a hipertrofiei tiroidiene, a zgomotului vascular abdominal (stenoza arterei renale), a pulsurilor la femurală întârziate (coarctaţia de aortă) reprezintă alte semne caracteristice pentru HTA secundară.

Analize de laborator

Teste screening pentru HTA secundară: analizele de laborator recomandate tuturor pacienţilor cu HTA sunt: (1) creatinină, uree serică şi sumar de urină (boli de parenchim renal); (2) potasiul seric în absenţa diureticelor

(hiperaldosteronism sau stenoza arterei renale); (3) radiografie toracică (mătănii costale sau indentații ale arcului aortic distal în coarctația de aortă); (4) ECG (hipertrofia ventriculară stângă sugerează cronicitatea hipertensiunii; (5) alte teste de sânge: hemoleucogramă, glicemie, lipidemie, calciu, acid uric; (6) hormonul de stimulare tiroidiană dacă se suspicionează o boală a tiroidei.

Alte teste sunt recomandate pentru diagnostice specifice, dacă testele de screening sunt anormale sau tratamentul antihipertensiv nu este eficient: (1) *stenoza arterei renale*: angiografie RMN, renogramă cu captopril, ecografie duplex renală, angiografie cu subtracție digitală, arteriografie renală; (2) *sindromul Cushing*: testul de supresie cu dexametazonă (Cap. 182); (3) *feocromocitom*: analiza urinei pe 24 de ore pentru catecolamine, metanefrină și acid vanililmandelic și/sau măsurarea nivelului metanefrinei plasmatice; (4) *hiperaldosteronismului primar*: activitatea scăzută a reninei plasmatice și hipersecreția de aldosteron – ambele nu se modifică în cazul creșterii volumului; (5) *boală renală parenchimatosă* (Cap. 149).

TRATAMENT Hipertensiunea arterială

Modificările utile ale stilului de viață includ scăderea în greutate (ținta este IMC < 25 kg/m^2), reducerea aportului de sodiu, o dietă bogată în fructe, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi; exerciții fizice regulate și consum moderat de alcool.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE (VEZI TABELUL 126-1 ȘI FIG. 126-1) Scopul este controlul hipertensiunii, cu efecte secundare minime. Adeseori este necesară o combinație între tratamentul medicamentos și o serie de acțiuni complementare. Medicamentele de primă linie sunt: diureticele, inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor de angiotensină, blocantele canalelor de calciu și beta-blocantele. Scopul tratamentului este o tensiune arterială sistolică < 135-140 și o tensiune arterială diastolică < 80-85(< 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat sau boală renală cronică).

Diureticele Constituie baza celor mai multe scheme terapeutice antihipertensive. Tiazidele sunt preferate în locul diureticelor de ansă datorită duratei mai lungi de acțiune; totuși, diureticele de ansă sunt mai eficiente când nivelul creatininei serice este > 2,5 mg/dL. Efectele secundare majore sunt: hipokaliemie, hiperglicemie și hiperuricemie, care pot fi micșorate prin folosirea unor doze mai reduse (de exemplu, hidroclorotiazidă 6,25-50 mg/zi). Diureticele sunt eficiente în special la persoanele de culoare și la vârstnici. Prevenirea hipokaliemiei este mai importantă mai ales la pacienții care urmează tratament cu glicozide digitalice.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină II (ARB) Inhibitorii ECA și ARB sunt bine tolerate, cu frecvență scăzută a efectelor secundare. Pot fi utilizate ca monoterapie sau în combinație cu un diuretic, blocant de calciu sau beta-blocant. Efectele secundare sunt rare și includ: angioedemul (mai frecvent în cazul inhibitorilor ECA decât la ARB), hiperkaliemia și azotemia (în mod particular la pacienții cu nivel crescut al creatininei

TABELUL 126-1 MEDICAMENTE ORALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Clasa terapeutică	Exemple	Doza zilnică totală uzuală (numărul de administrări pe zi)	Efecte secundare posibile
Diuretice			
Tiazidice	Hidroclorotiazidă	6,25-50 mg (1-2)	Hipokaliemie, hiperuriemie, hiperglicemie, ↑ colesterolului, ↑ trigliceridelor
Tiazide-like	Clorotalidonă	25-50 mg (1)	Hipokaliemie, hiperuriemie, hiperglicemie, ↑ colesterolului, ↑ trigliceridelor
Diuretice de ansă	Furosemid	40-80 mg (1-2)	Hipokaliemie, hiperuricemie
Diuretice care scad eliminarea de K^+	Spironolactonă	25-100 mg (1-2)	Hipokaliemie, ginecomastie
	Eplerenonă	50-100 mg (1-2)	Hiperkaliemie
	Amilorid	5-10 mg (1-2)	
	Triamteren	50-100 mg (1-2)	
Beta-blocante			
β_1-selective	Atenolol	25-100 mg (1-2)	Bronhospasm, bradicardie, bloc cardiac, oboseală, disfuncții sexuale, ↑ trigliceridelor, ↓ HDL- colesterolului
	Metoprolol	25-100 mg (1-2)	La fel ca mai sus
Neselective	Propranolol	40-160 mg (2)	La fel ca mai sus
	Propranolol LA	60-180 mg (1)	La fel ca mai sus
Cu efect combinat alfa/beta	Labetolol	200-800 mg (2)	Bronhospasm, bradicardie, bloc cardiac
	Carvedilol	12,5-50 mg (2)	

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 126-1 MEDICAMENTE ORALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE (CONTINUARE)

Clasa terapeutică	Exemple	Doza zilnică totală uzuală (numărul de administrări pe zi)	Efecte secundare posibile
Inhibitori ECA	Captopril	25-200 mg (2)	Tuse seacă, hiperkaliemie, azotemie, angioedeme
	Lisinopril	10-40 mg (1)	
	Ramipril	2,5-20 mg (1-2)	
Antagoniști ai receptorilor de angiotensină II	Losartan	25-100 mg (1-2)	Hiperkaliemie, azotemie
	Valsartan	80-320 mg (1)	
	Candesartan	2-32 mg (1-2)	
Blocante ale canalelor de calciu			
Dihidropiridinice	Nifedipină (cu acțiune prelungită)	30-60 mg (1)	Edem, constipație
Nondihidropiridine	Verapamil (cu acțiune prelungită)	120-360 mg (1-2)	Edem, constipație, bradicardie, bloc cardiac
	Diltiazem (cu acțiune prelungită)	180-420 mg (1)	

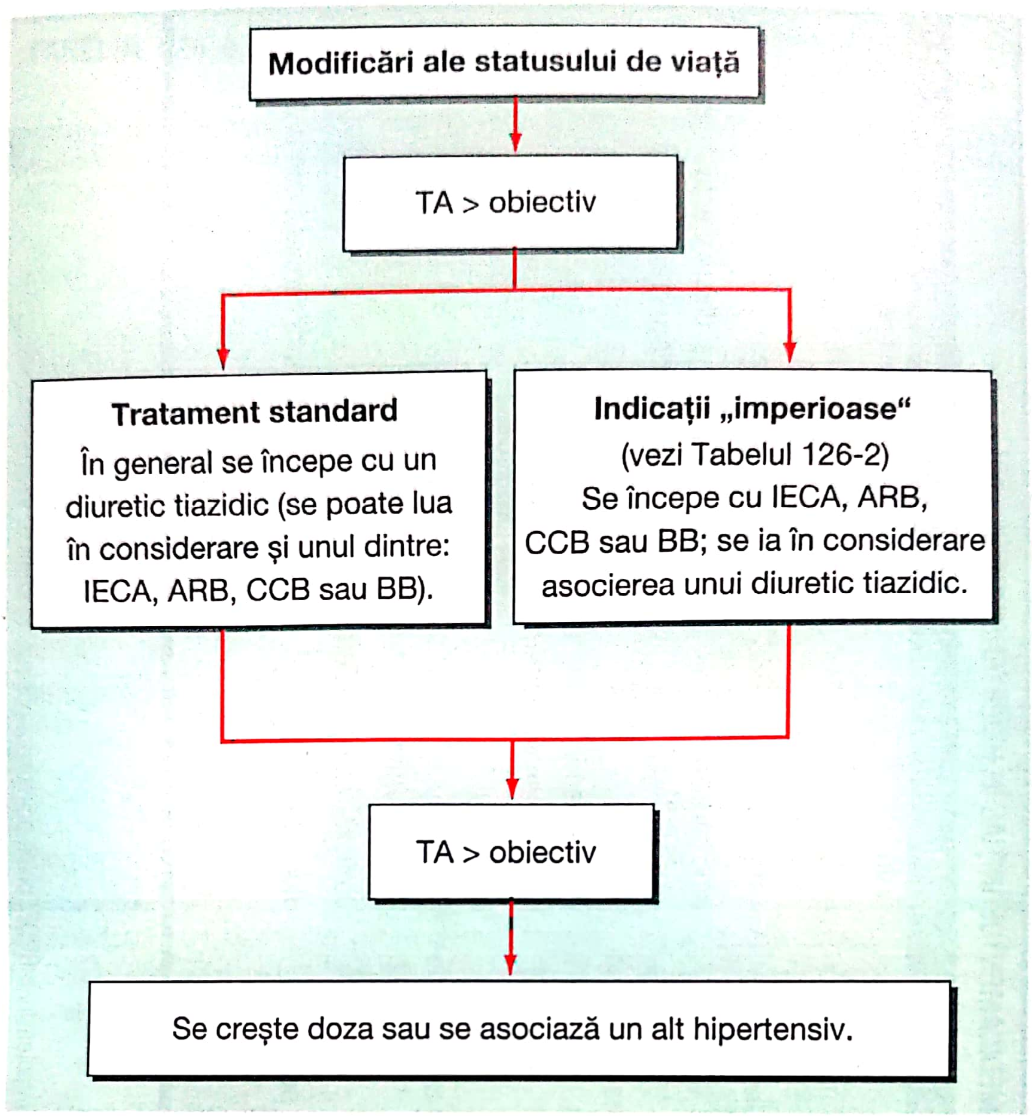


FIGURA 126-1 Inițierea terapiei la un pacient cu hipertensiune arterială. IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, antagonist al receptorilor angiotensinei; CCB, blocante ale canalelor de calciu; BB, beta-blocante.

serice). La 15% dintre pacienţii trataţi cu inhibitori ECA poate apărea o tuse neproductivă. Funcţia renală se poate deteriora rapid ca rezultat al inhibiţiei sistemului renină-angiotensină la pacienţii cu stenoză renală bilaterală.

Suplimentele cu potasiu şi diureticele care economisesc potasiul trebuie folosite cu precauţie în asociere cu inhibitorii ECA sau ARB pentru a preveni hiperkaliemia. Dacă pacientul prezintă volum intravascular scăzut, diureticele sunt stopate cu 2-3 zile înainte de începerea administrării unui inhibitor ECA şi sunt reintroduse mai târziu la o doză mai mare.

Blocante ale canalelor de calciu Sunt vasodilatatoare arteriolare directe; toate au efect inotrop negativ (în special, verapamilul) şi trebuie utilizate cu prudenţă dacă există disfuncţie ventriculară stângă. Verapamilul şi, într-o măsură mai mare, diltiazemul pot determina bradicardie şi bloc AV; de aceea, asocierea cu un beta-blocant trebuie evitată în general. Utilizarea medicamentelor cu eliberare susţinută, ca dihidropiridinele cu acţiune scurtă, poate creşte incidenţa accidentelor coronariene. Efectele secundare frecvente sunt edemele periferice şi constipaţia.

TABELUL 126-2 INDICAȚII PRIVIND SELECTAREA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS INIȚIAL ÎN HIPERTENSIUNE

Clasă de medicamente	Indicații obligatorii	Indicații posibile	Contraindicații imperioase	Contraindicații posibile
Diuretice	Insuficiență cardiacă Vârstnici Hipertensiune sistolică		Gută	Dislipidemie
Beta-blocante	Angină pectorală Postinfarct miocardic Tahiaritmie	Insuficiență cardiacă Sarcină	Astm bronșic și BPOC Bloc cardiac[a]	Dislipidemie Sportivi și pacienți activi fizic Boală vasculară periferică
Inhibitori ECA	Insuficiență cardiacă Disfuncție de VS Postinfarct miocardic Nefropatie diabetică	Boală parenchimatoasă renală cronică	Sarcină Hiperkaliemie Stenoză renală bilaterală	
Blocante ale receptorilor angiotensinei	Tuse determinată de IECA Insuficiență cardiacă Nefropatie diabetică	Boală parenchimatoasă renală cronică	Sarcină Hiperkaliemie Stenoză renală bilaterală	
Blocante ale canalelor de Ca	Angină pectorală Vârstnici Hipertensiune sistolică	Boală vasculară periferică	Bloc cardiac[b]	Insuficiență cardiacă congestivă[c]

[a] Bloc atrio-ventricular de gradul 2 sau 3.
[b] Bloc atrio-ventricular de gradul 2 sau 3 cu verapamil sau diltiazem.
[c] Verapamil sau diltiazem.
Abrevieri: ECA, enzima de conversie a angiotensinei; ARB, blocante ale receptorilor angiotensinei; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; VS, ventricul stâng.

TABELUL 126-3 DOZELE UZUALE DE MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE ADMINISTRATE INTRAVENOS ÎN URGENȚELE HIPERTENSIVE[a]

Agentul antihipertensiv	Doza de administrare intravenoasă
Nitroprusiat	Inițial 0,3 (mg/kg)/min; de obicei, 2-4 (mg/kg)/min; maxim 10 (mg/kg)/min timp de 10 minute
Nicardipină	Inițial 5 mg/oră; se crește cu 2,5 mg/oră la intervale de 5-15 minute; maxim 15 mg/oră
Labetalol	2 mg/min până la 300 mg *sau* 20 mg în 2 minute, ulterior 40-80 mg la intervale de 10 minute până la doza totală de 300 mg
Enalaprilat	De obicei 0,625-1,25 mg administrate în decurs de 5 minute, repetat la 6-8 ore; maxim 5 mg/doză
Esmolol	Inițial 80-500 mg/kg administrate în decurs de un minut, ulterior 50-300 (mg/kg)/min
Fentolamină	5-15 mg bolus
Nitroglicerină	Inițial 5 mg/min, după care se crește cu 5 mg/min la intervale de 3-5 minute; dacă după atingerea dozei de 20 mg/min nu se obține răspuns, doza poate fi crescută în continuare cu câte 10-20 mg/min
Hidralazină	10-50 mg la intervale de 30 de minute

[a] Este necesară monitorizarea constantă a presiunii sangvine. Se începe administrarea cu doza minimă. Dozele ulterioare și intervalele de administrare trebuie ajustate în funcție de răspunsul obținut și de durata de acțiune specifică fiecărui medicament.

Dacă TA este refractară la tratament, trebuie luate în discuție formele secundare de hipertensiune arterială, în special stenoza renală și feocromocitomul.

Beta-blocantele Sunt utile în special la pacienții tineri, cu circulație „hiperkinetică". Se începe cu doze scăzute (de exemplu, metoprolol succinat 25-50 mg/zi). Contraindicațiile relative sunt: bronhospasmul, insuficiența cardiacă congestivă, blocul AV, bradicardia și diabetul zaharat insulino-dependent.

În Tabelul 126-2 sunt enumerate indicațiile pentru tratamentul medicamentos inițial specific.

CIRCUMSTANȚE SPECIALE

Sarcina Cele mai utilizate medicamente antihipertensive sunt: metildopa (250-1 000 mg p.o. x 2-3/zi); labetalolul (100-200 mg x 2/zi) și hidralazina (10-150 mg p.o. x 2-3/zi). Și blocantele canalelor de calciu (de exemplu, nifedipina cu acțiune prelungită, 30-60 mg/zi) par sigure în sarcină. Beta-blocantele trebuie utilizate cu precauție în sarcină, fiind raportate hipoglicemie fetală și greutate mică la naștere. Inhibitorii ECA și ARB sunt *contraindicate* în sarcină.

Boala renală Diureticele tiazidice sunt ineficiente. Se folosesc metolazona, furosemidul sau bumetanidul, singure sau în combinație.

Diabetul zaharat TA țintă este < 130/80 mmHg. Ca medicamente de primă linie sunt inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină în scopul controlării TA și al încetinirii deteriorării renale.

Hipertensiunea malignă Este definită ca o creștere importantă bruscă a presiunii sangvine la un pacient cu HTA cronică sau debutul brusc al unei hipertensiuni severe; la un pacient anterior normotensiv este o urgență medicală. Tratamentul trebuie efectuat imediat dacă apar semne de decompensare cardiacă (insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală), encefalopatie (cefalee, convulsii, tulburări de vedere) sau funcție renală deteriorată. Anamneza trebuie să includă întrebări despre folosirea inhibitorilor de monoamin-oxidază și a drogurilor (cocaină, amfetamine). Medicamentele necesare în tratarea crizei hipertensive sunt listate în Tabelul 126-3; se înlocuiesc cu medicamente antihipertensive cu administrare orală când pacientul devine asimptomatic și TA scade.

Pentru mai multe informații, vezi Kotchen T.A.: Hypertensive Vascular Disease, cap. 247, p. 2042, în HPIM-18.

CAPITOLUL 127
Sindromul metabolic

Sindromul metabolic (*sindromul rezistenței la insulină, sindrom X*) este un factor de risc important pentru bolile cardio-vasculare și pentru diabetul zaharat de tip 2; constă într-o constelație de anomalii metabolice care includ: obezitate de tip central, rezistență la insulină, hipertensiune arterială, dislipidemie și disfuncție endotelială. Prevalența sindromului metabolic este variabilă pe plan mondial; crește odată cu vârsta, gradul obezității și tendința la diabet tip 2. În Statele Unite, 44% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani prezintă sindrom metabolic; este mai frecvent la femei față de bărbați.

ETIOLOGIE

Factorii de risc pentru sindromul metabolic sunt: supragreutatea/obezitatea (în special de tip central), stilul de viață sedentar, vârsta înaintată și lipodistrofia. Etiologia exactă nu este cunoscută și poate fi multifactorială. Rezistența la insulină este factorul central în apariția sindromului metabolic. Excesul intracelular de metaboliți ai acizilor grași contribuie la apariția rezistenței la insulină prin modificarea căilor de semnalizare intracelulară și prin acumularea sub formă de trigliceride la nivelul mușchilor scheletici și miocard, în timp ce la nivel hepatic se produce atât acumulare de trigliceride, cât și creșterea producției de glucoză. Excesul de țesut adipos determină creșterea producției de citokine proinflamatorii.

TABLOU CLINIC

De obicei, sindromul metabolic nu are simptome specifice. Caracteristicile majore includ: obezitatea de tip central, hipertrigliceridemie, nivel scăzut al HDL-colesterolului; hiperglicemie și hipertensiune arterială (Tabelul 127-1). Bolile asociate sunt: afecțiuni cardiovasculare, diabet zaharat de tip 2, steatoza hepatică nonalcoolică, hiperuricemia/guta, sindromul ovarului polichistic și sindromul de apnee obstructivă în somn.

TABELUL 127-1 CRITERIILE SINDROMULUI METABOLIC, DEFINITE DE NCEP:ATPIII 2001 ȘI IDF

Criteriile NCEP:ATPIII 2001		
Trei sau mai multe dintre următoarele criterii:		
Obezitate centrală: circumferința taliei > 102 cm (bărbați) și > 88 cm (femei)		
Hipertrigliceridemie: trigliceride ≥ 150 mg/dL sau tratament specific		
LDL-colesterol scăzut: < 40 mg/dL (B) și, respectiv, < 50 mg/dL (F), sau tratament specific		
Hipertensiune arterială: presiune sangvină sistolică ≥ 130 mm și presiune diastolică ≥ 85 mm, sau tratament specific		
Glicemie à jeun ≥ 100 mg/dL sau tratament specific, sau diagnostic stabilit de diabet zaharat tip 2		
Criteriile IDF		
Diferă de criteriile NCEP:ATPIII 2001 prin limitele mai stricte și mai legate de etnie pentru circumferința taliei. Celelalte criterii sunt aceleași.		
Circumferința taliei:	Rasă albă,	≥94 cm (B), ≥80 cm (F)
	Africa Subsahariană	
	Orientul Mijlociu și Îndepărtat	
	Asia de Sud, China	≥90 cm (B), ≥80 cm (F)
	America de Sud și Centrală	
	Japonia	≥90 cm (B), ≥80 cm (F)

Abrevieri: LDL, lipoproteine cu densitate mare; IDF, International Diabetes Foundation; NCEP:ATPIII, National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul sindromului metabolic se stabilește pe baza criteriilor prezentate în Tabelul 127-1. Trebuie efectuate teste de screening pentru afecțiunile asociate.

TRATAMENT Sindromul metabolic

Principalul factor etiologic al sindromului metabolic este obezitatea. De aceea, obiectivul primar este reprezentat de scăderea ponderală. În general, recomandările pentru scăderea ponderală au la bază asocierea dintre restricția calorică, mărirea nivelului de activitate fizică și implementarea unor modificări comportamentale. Anorexigenele (orlistat) sau tratamentul chirurgical bariatric reprezintă opțiuni care trebuie luate în considerare în tratamentul obezității (Cap. 183). Metforminul sau tiazolidindionele (pioglitazonă) reduc rezistența la insulină. Hipertensiunea arterială (Cap. 126), hiperglicemia à jeun sau diabetul zaharat (Cap. 184), ca și dislipidemiile (Cap. 189) trebuie tratate în conformitate cu ultimele recomandări. Tratamentul antihipertensiv trebuie să includă un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei, dacă este posibil.

Pentru informații mai detaliate, vezi Eckel R. H.: The Metabolic Syndrome, cap. 242, p. 1992, în HPIM-18.

CAPITOLUL 128

Infarctul miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI)

Recunoașterea promptă și tratamentul imediat al infarctului miocardic acut (IMA) sunt esențiale: diagnosticul se bazează pe anamneză, ECG și biomarkerii cardiaci serici.

Simptome

Durere toracică asemănătoare celei din angina pectorală (Cap. 37), dar mult mai intensă și cu durată mai mare; nu dispare în repaus sau la administrarea de nitroglicerină; adeseori este însoțită de greață, transpirații și anxietate. Aproximativ 25% dintre IM sunt silențioase clinic.

Examinare fizică

Pot fi prezente: paloare, diaforeză, tahicardie, S_4, șoc apexian diskinetic. Dacă este prezentă insuficiența cardiacă congestivă, sunt prezente raluri și S_3. În infarctul ventricular drept apare frecvent distensia venelor jugulare.

ECG

Supradenivelare de ST, urmată (dacă nu se produce reperfuzia acută) de unde T inversate, apoi apariția undelor Q după câteva ore (vezi Figurile 120-3 și 120-4).

Infarctul miocardic fără supradenivelare de ST (NSTEMI)

Subdenivelare de ST urmată de modificări persistente ale undei ST-T *fără* apariția undei Q. Este utilă comparația cu un ECG vechi (vezi Cap. 129).

Biomarkeri serici cardiaci

Troponinele cardiace specifice T și I au specificitate foarte înaltă pentru leziunile miocardului și sunt folosite pentru diagnosticul IM acut. Nivelul lor seric rămâne crescut 7 până la 10 zile. Nivelul creatin-fosfokinazei (CK) crește în primele 4-8 ore, atinge maximul la 24 de ore și revine la normal după 48-72 de ore. Izoenzima MB a CK (CK-MB) are specificitate mult mai mare pentru IM, dar nivelul ei poate crește în miocardită sau după cardioversie electrică. CK totală (dar nu CK-MB) crește (de 2-3 ori) după injecția i.m., efort fizic intens sau alte traumatisme musculo-scheletice. Valoarea $\geq 2{,}5$ a raportului CK-MB/CK este sugestivă pentru IM acut. CK-MB atinge valoarea maximă mai devreme (aproximativ 8 ore) după terapia de reperfuzie acută (vezi mai jos). Biomarkerii cardiaci trebuie dozați la internare, după 6-9 ore și apoi la 12-24 de ore.

Tehnici imagistice neinvazive

Pentru evaluarea pacienţilor cu suspiciune de IM se utilizează tehnici imagistice neinvazive. *Ecocardiografia* identifică anomaliile de motilitate ale zonei de infarct (dar nu poate diferenţia o cicatrice miocardică veche de un IM acut). De asemenea, este utilă în detectarea infarctului de VD, a anevrismului de VS sau a trombozei ventriculare stângi. *Tehnicile imagistice* cu radionuclizi (taliu 201 sau techneţiu 99m-sestamibi) identifică zonele cu perfuzie scăzută, dar nu sunt specifice pentru IM acut. *RMN*-ul cu accentuare tardivă a gadoliniului identifică foarte exact zonele de infarct, dar este dificil din punct de vedere tehnic de obţinut la bolnavii cu IM acut.

TRATAMENT STEMI

TRATAMENTUL INIŢIAL Obiectivele iniţiale sunt: (1) identificarea rapidă a pacienţilor pentru instituirea terapiei de reperfuzie; (2) controlul durerii şi (3) prevenirea/tratarea complicaţiilor aritmice şi mecanice.

- Aspirina trebuie administrată imediat (administrarea unei tablete masticabile de 162-325 mg la prezentare, apoi 162-325 mg/zi, p.o.), cu excepţia pacienţilor care nu tolerează aspirina.
- Se efectuează anamneza ţintă, examenul fizic şi ECG-ul pentru a identifica STEMI (supradenivelare de ST > 1 mm în două derivaţii adiacente ale membrelor, supradenivelare de ST ≥ 2 mm în derivaţii adiacente ale membrelor precordiale consecutive sau BRS nou apărut) şi oportunitatea terapiei de reperfuzie [intervenţie coronariană percutanată (PCI) sau agent fibrinolitic administrat i.v.] care reduce dimensiunile infarctului, disfuncţia VS şi mortalitatea.
- PCI este în general mult mai eficientă decât fibrinoliza şi este preferată în centre cu experienţă, în care se poate practica rapid această procedură (Fig. 128-1), în special când diagnosticul nu este sigur, este prezent şocul cardiogen, riscul de sângerare este crescut sau simptomele sunt prezente de peste 3 ore.
- Tratamentul fibrinolitic i.v. se efectuează dacă PCI nu este posibilă sau logistica ar întârzia PCI > o oră (Fig. 128-1). Intervalul uşă-ac trebuie să fie < 30 de minute pentru a se obţine beneficii maxime. Nu trebuie să existe contraindicaţii (Fig. 128-2). La pacienţii trataţi în primele 1-3 ore de la debutul simptomelor se obţin rezultatele cele mai bune; un oarecare beneficiu se poate obţine şi în cazul administrării până la 12 ore, în special la pacienţii cu disconfort toracic persistent sau supradenivelare persistentă a segmentului ST în derivaţiile în care nu au apărut noi unde Q. Complicaţiile sunt: sângerări, aritmie de reperfuzie şi, în cazul utilizării streptokinazei (SK), reacţii alergice. Enoxaparina sau heparina [60 U/kg corp (maxim 4000 U), apoi 12 (U/kg corp)/oră (maxim 1000 U/oră)] trebuie iniţiată cu agenţii fibrinolitici (Fig. 128-2); menţinerea timpului parţial de tromboplastină activată (a PTT) la 1,5-2,0 x control (aproximativ 50-70 s).
- Dacă disconfortul toracic sau supradenivelarea de ST persistă la > 90 de minute după fibrinoliză, se ia în considerare PCI de salvare. De asemenea, se poate lua în considerare angiografia coronariană după fibrinoliză la pacienţii cu angină recurentă sau caracteristici cu risc înalt (Fig. 128-2), cum ar fi supradenivelare extinsă de ST, semne de insuficienţă cardiacă (raluri, S_3, distensia venelor jugulare; LVEF ≤ 35%) sau presiune sangvină sistolică < 100 mmHg.

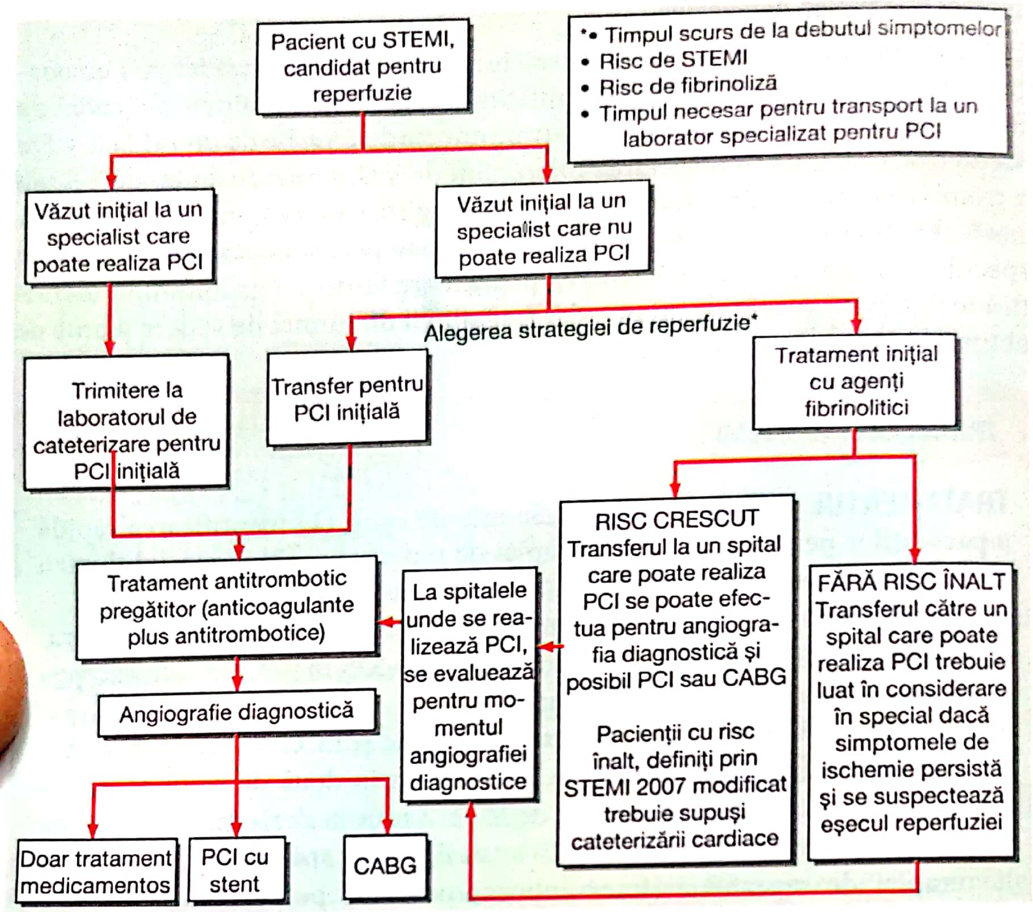


FIGURA 128-1 Strategii de reperfuzie în STEMI. [Adaptat după Kushner F. G. și colab..: *2009 focused update of the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST – Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation* 120:2271, 2009.]

Tratamentul inițial pentru NSTEMI (IM non-Q) este diferit (Cap. 129). În special, terapia fibrinolitică nu trebuie administrată.

TRATAMENT ADIȚIONAL STANDARD (indiferent dacă a fost sau nu efectuată terapia de reperfuzie).

- *Spitalizare într-o unitate de îngrijire coronariană* cu monitorizare ECG.
- *Linie venoasă* pentru tratamentul de urgență al aritmiilor.
- *Controlul durerii*: (1) sulfat de morfină, 2-4 mg i.v. la 5-10 minute, până la ameliorarea durerii sau la apariția efectelor secundare [greață, vărsături, depresie respiratorie (se tratează cu naloxonă 0,4-1,2 mg i.v.), hipotensiune arterială (dacă pacientul este bradicardic, se administrează atropină 0,5 mg i.v.) altfel utilizați cu grijă perfuzia; (2) nitroglicerină 0,3 mg sublingual dacă TA sistolică este > 100 mmHg; pentru durerea rezistentă la tratament: nitroglicerină i.v. (se începe cu 10 µg/min, până la 200 µg/min, cu monitorizare strictă a TA, nu se administrează nitrați la pacienții care în ultimele 24 de ore au luat sildenafil sau în ultimele 24 de ore au luat tadalafil (utilizați pentru disfuncții erectile); (3) antagoniști beta-adrenergici (vezi mai jos).
- *Oxigen*: 2-4 L/min pe sondă nazală (dacă este necesar să se mențină saturația O_2 > 90%).
- *Sedare ușoară* (de exemplu, diazepam 5 mg, oxazepam 15-30 mg sau lorazepam 0,5-2 mg p.o. administrate de 3-4 ori pe zi).

CRITERII DE SELECȚIE

1. Disconfort toracic acut caracteristic pentru infarctul miocardic.
2. Criterii ECG pentru IM cu supradenivelare de ST (a, b sau c):
   a. Supradenivelare de ST ≥ 0,1 mV (1 mm) în cel puțin două dintre următoarele derivații
      Grup inferior: II, III, aVF
      Grup lateral: I, aVL, V_5, V_6
   b. Supradenivelare de ST ≥ 0,2 mV (1 mm) în cel puțin două derivații anterioare adiacete (V_1–V_4)
   c. BRS nou instalat
3. PCI primară nu este disponibilă sau întârzierea efectuării PCI ar fi > o oră mai lungă decât începerea fibrinolizei

↓

EVALUAREA CONTRAINDICAȚIILOR

- Hemoragie intracraniană anterioară
- Cancer sau malformație vasculară intracraniană
- Accident vascular cerebral ischemic sau traumatism cranian în ultimele 3 luni
- Disecție de aortă
- Sângerare activă (cu excepția menstruației)
- Hemoragie internă în ultimele 4 săptămâni
- Hipertensiune arterială gravă (TA sistolică > 180 mmHg sau TA diastolică > 110 mmHg)
- Compresii toracice prelungite (> 10 minute) în cadrul RCP
- INR ≥ 2,0 sub warfarină sau diateză hemoragică cunoscută
- Sarcină

↓

MEDICAMENTE FIBRINOLITICE	DOZAJ INTRAVENOS
Streptokinază	1,5 milioane U în 60 de minute
Alteplase*	15 mg/bolus, apoi 0,75 mg/kg corp (până la 50 mg) în 30 de minute, apoi 0,5 mg/kg corp (până la 35 mg) în 60 de minute
Reteplase*	10 U în 2 minute; se repetă aceeași doză după 30 de minute
Tenecteplase*	Un singur bolus de 0,53 mg/kg în 10 secunde

*Dacă se utilizează alteplase, reteplase sau tenecteplase, se administrează și heparină i.v. 60 U/kg corp în bolus (maxim 4000 U), urmată de (12 U/kg)/oră (maxim 1000 U/oră) apoi se ajustează doza pentru a menține TTP_a la 1,5-2 x control (aproximativ 50-70 s) pentru 48 de ore.

↓

ANGIOGRAFIA CORONARIANĂ ULTERIOARĂ REZERVATĂ PENTRU:

- Eșecul reperfuziei (durere toracică persistentă sau supradenivelare de ST după 90 de minute)
- Ischemie recurentă spontană în timpul spitalizării
- Elemente de risc crescut: de exemplu, supradenivelare extinsă de ST, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială

FIGURA 128-2 Algoritmul tratamentului fibrinolitic pentru STEMI acut. TTP_a = timp de tromboplastină parțial activată

- *Dieta ușoară* și laxative (de exemplu, docusat de sodiu 100-200 mg/zi).
- *Blocantele receptorilor beta-adrenergici* (Cap. 126) reduc necesitățile de oxigen ale miocardului, scad dimensiunile zonei de infarct și reduc mortalitatea. Sunt utile în special la pacienții cu hipertensiune arterială, tahicardie sau durere persistentă de tip ischemic. Contraindicațiile sunt: insuficiență cardiacă congestivă activă, TA sistolică < 95 mmHg, frecvența cardiacă > 50 bătăi/minut, bloc AV sau antecedente de bronhospasm. Dacă pacientul este hipertensiv, se ia în considerare administrarea pe cale i.v. (de exemplu,

metoprolol 5 mg la 2-5 minute până la o doză totală de 15 mg). La ceilalți pacienți, se începe cu tratament p.o. (de exemplu, metoprolol tartrat 25-50 mg de patru ori pe zi.

- *Agenți anticoagulanți/antitrombocitari*: pacienților care primesc tratament fibrinolitic li se administrează și heparină sau aspirină (vezi mai jos). În absența terapiei fibrinolitice se administrează aspirină 160-325 mg/zi și doze mici de heparină (5 000 U s.c. la 12 ore) sau heparină cu greutate moleculară mică (LMWH, de exemplu, enoxaparină 40 mg s.c. zilnic) pentru prevenirea trombozei venoase profunde. Heparina administrată i.v. în doză completă (TPT 1,5 – 2 x control) sau LMWH (de exemplu, enoxaparină 1 mg/kg corp s.c. la 12 ore), urmată de anticoagulante orale, este recomandabilă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, prezența de trombi ventriculari la ecocardiografie sau zona dischinetică extinsă în IM acut anterior. Anticoagulantele se administrează cel puțin 3-6 luni, apoi se înlocuiesc cu aspirină. Adăugarea unui antagonist al receptorilor trombocitari P2Y12 (de exemplu, clopidogrel 75 mg/zi) reduce evenimentele cardiace adverse viitoare, indiferent dacă se efectuează PCI sau fibrinoliză.
- *Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei* (ECA) reduc mortalitatea după IM acut și trebuie administrați în primele 24 de ore de spitalizare la pacienții cu STEMI – de exemplu, captopril (6,25 mg p.o. doză de test, crescându-se până la 50 mg p.o. x 3/zi). Tratamentul cu inhibitori ECA trebuie continuat o perioadă ndeterminată după externare la pacienții cu ICC sau la cei cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (fracție de ejecție ≤ 40%); dacă pacientul nu tolerează IECA, i se administrează un blocant al receptorilor pentru angiotensină (de exemplu, valsartan sau candesartan).
- *Antagoniștii aldosteronului (spironolactonă sau eplerenone 25-50 mg/zi)* reduc și mai mult mortalitatea la pacienții cu FE a VS ≤ 40% și cu insuficiență cardiacă simptomatică sau diabet zaharat; nu se utilizează la pacienții cu insuficiență renală gravă (de exemplu, creatinină ≥ 2,5 mg/dL) sau hiperkaliemie.
- Nivelul *magneziului seric* trebuie măsurat, iar eventualele deficite ar trebui corectate pentru a reduce riscul de aritmii.

COMPLICAȚII

(Pentru aritmii, vezi, de asemenea, Cap. 131 și 132)

Aritmiile ventriculare

Extrasistolele ventriculare apar frecvent. Factorii precipitanți trebuie corectați [(hipoxemia, acidoza, hipokaliemia) (concentrația serică a potasiului trebuie menținută la aproximativ 4,5 mmol/L), hipercalcemia, hipomagneziemia, insuficiența cardiacă congestivă, medicamentele aritmogene]. Administrarea de rutină a beta-blocantelor (vezi mai sus) reduce ectopia ventriculară. Tratamentul antiaritmic este rezervat pentru pacienții cu aritmii ventriculare susținute.

Tahicardia ventriculară

La pacienții cu deteriorare hemodinamică se recomandă cardioversie electrică imediată (o descărcare nesincronizată cu 200-300 J sau 50% din această energie cu undă bifazică). Dacă pacientul este stabil hemodinamic, se administrează amiodaronă intravenos (bolus 150 mg în 10 minute, apoi perfuzie 1 mg/minut timp de 6 ore, iar ulterior 0,5 mg/minut).

Fibrilaţie ventriculară (FV)

În cazul FV se recomandă defibrilare imediată (200-400 J). Dacă nu are succes, se iniţiază resuscitarea cardiopulmonară (RCP) şi măsurile standard de resuscitare (Cap. 11). Aritmiile ventriculare care apar la câteva zile sau săptămâni după IM reflectă adeseori insuficienţă de pompă, impun luarea în considerare a efectuării unui studiu electrofiziologic şi implantarea unui dispozitiv de cardioversie/defibrilare (ICD).

Ritm idioventricular accelerat

Un ritm ventricular regulat cu frecvenţa de 60-100 bătăi/minut şi complexe QRS largi apar frecvent şi de obicei sunt benigne; dacă apare hipotensiune arterială, se administrează 0,6 mg de atropină i.v.

Aritmiile supraventriculare

Tahicardia sinusală poate apărea secundar insuficienţei cardiace, hipoxemiei, febrei, pericarditei, hipovolemiei, unor medicamente administrate. Dacă nu se identifică nicio cauză, este indicată administrarea unui agent beta-blocant pentru a reduce cererea de oxigen. Alte *aritmii supraventriculare* (tahicardia supraventriculară paroxistică, flutterul şi fibrilaţia atrială) sunt adeseori secundare insuficienţei cardiace. În cazul unui pacient instabil hemodinamic, se efectuează cardioversia electrică. În absenţa insuficienţei cardiace acute, se administrează beta-blocante, verapamil sau diltiazem (Cap. 132).

Bradiaritmiile şi blocul atrioventricular

(Vezi Cap. 131). În *IM inferior*, blocul AV este de obicei asociat creşterii tonusului vagal sau ischemiei discrete nodale AV. În cazul hemodinamicii compromise (ICC, hipotensiune arterială, instalarea unei aritmii ventriculare), se administrează atropină 0,5 mg i.v. la 5 minute (până la maxim 2 mg). Dacă nu este eficientă, se utilizează temporar un pacemaker extern sau transvenos. Isoproterenolul nu trebuie administrat. În *IM anterior*, blocul este de obicei cauzat de necroza tisulară extinsă. Pentru: (1) blocul cardiac complet; (2) blocul AV de gradul doi Mobitz II (Cap. 131); (3) bloc bifascicular recent instalat (BRS, BRD + hemibloc anterior stâng, BRD + hemibloc posterior stâng); (4) orice bradiaritmie asociată cu hipotensiune arterială sau ICC, se poate lua în considerare stimularea electrică temporară a cordului (pacemaker extern sau transvenos).

Insuficienţă cardiacă

ICC poate fi rezultatul disfuncţiei sistolice al creşterii rigidităţii VS în diastolă şi/sau al complicaţiilor mecanice acute.

Simptome Dispnee, ortopnee, tahicardie.

Examinare fizică Jugulare turgescente, galop S_3 şi S_4, raluri pulmonare; suflu sistolic dacă există insuficienţă mitrală acută sau defect septal ventricular.

TRATAMENT **Insuficienţă cardiacă (vezi Cap. 14 şi 133)**

Tratamentul iniţial include diuretice (se începe cu furosemid 10-20 mg i.v.); O_2 şi vasodilatatoare, în special nitraţi [p.o., local sau i.v. (Cap. 133), cu excepţia pacienţilor hipotensivi (presiune sistolică < 100 mmHg); administrarea digitalei la pacienţii cu IM acut nu aduce beneficii spectaculoase, în afară de cazurile în care este prezentă aritmia supraventriculară. Tratamentul diuretic, vasodilatator şi inotropic (Tabelul 128-1) poate fi urmărit prin monitorizare

TABELUL 128-1 TRATAMENTUL VASODILATATOR ȘI INOTROPIC I.V. ÎN IM ACUT

Medicament	Doză medie uzuală	Comentarii
Nitroglicerină	5-100 μg/minut	Îmbunătățește fluxul coronarian la miocardul ischemic
Nitroprusiat	0,5-10 (μg/kg)/minut	Vasodilatator mai puternic, dar influențează mai puțin fluxul coronarian decât nitroglicerina. Dacă tratamentul durează peste 24 de ore sau în caz de insuficiență renală, se verifică intoxicația cu tiocianat (vedere încețoșată, tinitus, delir)
Dobutamină	2-20 (μg/kg)/minut	↑ Debitul cardiac, ↓ PCW, dar nu crește presiunea arterială
Dopamină	2-20 (μg/kg)/minut	Este mai eficientă ca dobutamina la pacientul hipotensiv. Efectele hemodinamice depind de doză: (μg/kg)/minut < 5 ↑ fluxul sangvin renal 2,5-10: inotrop pozitiv > 10: vasospasm
Milrinonă	50 μg/kg în 10 minute, apoi 0,375-0,75 (μg/kg)/minut	Pot apărea aritmii ventriculare

hemodinamică invazivă (cateter Swan-Ganz în artera pulmonară, linie arterială) în special la pacienții hipotensivi (Tabelul 128-2; Fig. 128-3). În IM acut, presiunea capilară pulmonară optimă (PCW) este 15-20 mmHg; în absența hipotensiunii arteriale, PCW > 20 mmHg se tratează cu diuretice și vasodilatatoare [nitroglicerină i.v. (se începe cu 10 μg/min) sau nitroprusiat (se începe cu 0,5 μg/kg/minut)] până la optimizarea presiunii sistolice, a PCW și a rezistenței vasculare sistemice (SVR).

$$SVR = \frac{(\text{presiunea arterială medie} - \text{presiunea medie a AD}) \times 80}{\text{debitul cardiac}}$$

SVR normală = 900-1350 dyne•s/cm^5. Dacă PCW > 20 mmHg și pacientul este hipotensiv (Tabelul 128-2 și Fig. 128-3), acesta trebuie evaluat pentru defect septal ventricular sau insuficiență mitrală acută, și se administrează dobutamină [se începe cu 1-2 (μg/kg)/minut] până la maxim 10 (μg/kg)/minut; sunt contraindicate medicamentele care induc tahicardia sau ectopia ventriculară.

După stabilizarea cu terapie vasodilatatoare parenterală, tratamentul continuă cu un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei (Cap. 133). Se poate adăuga un antagonist aldosteronic, pe termen lung (spironolactonă 25-50 mg/zi sau eplerenone 25-50 mg/zi) la IECA, dacă FE a VS ≤ 40% sau este prezentă insuficiența cardiacă simptomatică sau diabetul zaharat – nu se utilizează dacă sunt prezente insuficiența renală sau hipokaliemia.

TABELUL 128-2 Complicațiile hemodinamice ale IM acut

Afecțiune	Index cardiac (L/min)/m²	PCW, mmHg	Presiune sistolică mmHg	Tratament
Necomplicat	> 2,5	≤ 18	> 100	–
Hipovolemie	<2,5	<15	<100	Bolus succesiv de soluție salină normală În caz de IM inferior, se ia în considerare infarctul VD (în special dacă presiunea în AD > 10)
Supraîncărcare de volum	>2,5	>20	>100	Diuretice (de ex., furosemid 10-20 mg i.v.) Nitroglicerină topic sau i.v. (Tabelul 128-1)
Insuficiență VS	<2,5	>20	>100	Diuretic (de ex., furosemid 10–20 mg i.v.) Nitroglicerină i.v. (sau, în caz de hipertensiune, nitroprusiat i.v.)
Insuficiență VS gravă	<2,5	>20	<100	Dacă TA ≥ 90: dobutamină i.v. ± nitroglicerină i.v. sau nitroprusiat de sodiu Dacă TA < 90: dopamină i.v. Dacă este însoțită de edeme pulmonare: se forțează diureza cu furosemid i.v.; poate fi limitată de hipotensiune. Dacă apare un suflu sistolic nou, se ia în considerare apariția unei insuficiențe mitrale sau defect septal ventricular
Șoc cardiogen	<2,2	>20	<90 cu oligurie și stare de confuzie	Dopamină i.v. Pompă intraaortică cu balon Reperfuzie cu PCI sau CABG poate salva viața pacientului

Abrevieri: CABG, bypass coronarian; VS, ventricul stâng; PCI, intervenție coronariană percutanată; PCW, presiune capilară pulmonară, AD, atriu drept, VD, ventricul drept.

Șocul cardiogen

(Vezi Cap. 12). Insuficiență VS gravă cu hipotensiune arterială (presiune sistolică < 90 mmHg) *și* PCW crescută (> 20 mmHg), însoțită de oligurie (< 20 mL/oră) vasoconstricție periferică, stare de conștiență modificată și acidoză metabolică.

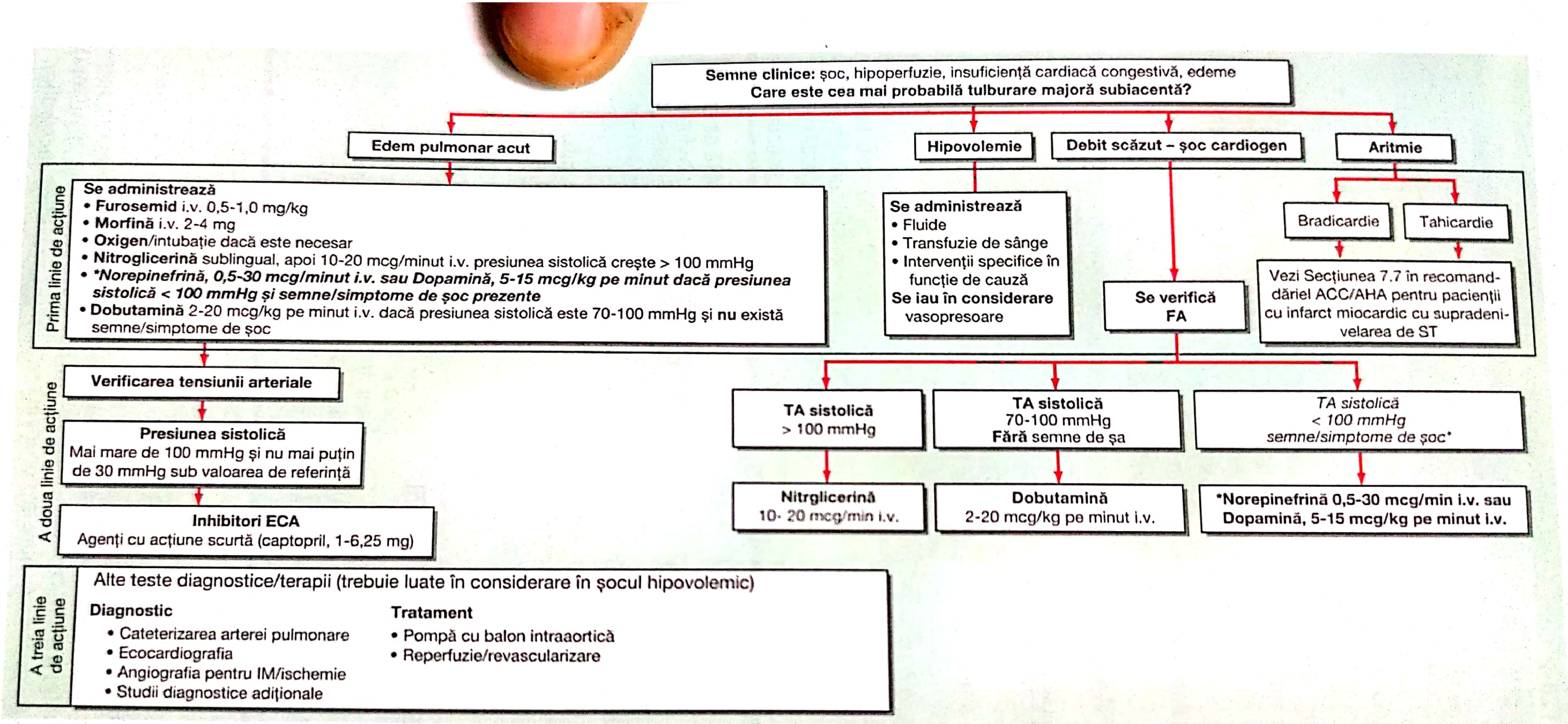


FIGURA 128-3 Tratamentul de urgență al șocului cardiogen și al edemului pulmonar. ECA, enzima de conversie a angiotensinei; IM, infarct miocardic. *[Modificat după Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: The era of reperfusion: Section 1: Acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 102:I172, 2000.]*

TRATAMENT **Șocul cardiogen (Fig. 128-3)**

Cateterizarea cu cateter Swan-Ganz și monitorizarea intraarterială a presiunii nu sunt întotdeauna esenţiale, dar pot fi utile; scopul este o PCW medie de 18-20 mmHg, cu ajustarea volumului (diuretice sau perfuzii) dacă este necesar. Pentru a menţine presiunea arterială sistolică > 90 mmHg şi a reduce PCW se administrează vasopresoare [de exemplu, dopamină (Tabel 128-1)] şi/sau contrapulsaţie cu balon intraaortic. Se administrează O_2 în concentraţie crescută, pe mască; când se asociază şi edemul pulmonar, se ia în considerare presiunea pozitivă bilaterală sau intubaţie şi ventilaţie mecanică. Complicaţiile mecanice acute (vezi mai jos) trebuie diagnosticate şi tratate prompt.

Dacă şocul cardiogen apare în primele 36 de ore după STEMI acut, reperfuzia cu PCI sau bypass de arteră coronariană (CABG) îmbunătăţesc marcat funcţia VS.

Hipotensiunea arterială

Poate fi şi consecinţa *IM ventricular drept*, care trebuie suspicionat în IM inferior sau posterior, dacă apar vene jugulare turgescente şi creşterea presiunilor cardiace drepte (ralurile sunt absente în mod obişnuit, iar PCW poate fi normală); în derivaţiile drepte ale ECG-ului apare supradenivelare de ST, iar ecocardiografia confirmă diagnosticul. Tratamentul constă în administrarea de lichide i.v.. Cauzele necardiace ale hipotensiunii arteriale ar putea fi: hipovolemia, aritmia acută sau septicemia.

Complicaţiile mecanice acute

Ruptura de sept ventricular şi insuficienţa mitrală acută, cauzată de ischemia/infarctul musculaturii papilare, apărute în primele 7 zile după un IM, se caracterizează prin debutul brusc al ICC şi al unui suflu sistolic. Ecocardiografia şi examenul Doppler confirmă prezenţa acestor complicaţii. Traseul PCW poate evidenţia unde *v* largi, dar creşterea concentraţiei de oxigen (*oxygen step-up*), pe măsură ce cateterul avansează din atriul drept în ventriculul drept, sugerează ruptura de sept.

Terapia medicamentoasă de urgenţă include vasodilatatoare (nitroprusiat i.v.: se începe cu 10 µg/min şi se creşte până la obţinerea unei presiuni sistolice de aproximativ 100 mmHg); pompa cu balon intraaortică poate fi necesară pentru a menţine debitul cardiac. Corectarea mecanică reprezintă tratamentul definitiv. Ruptura acută a peretelui liber ventricular se manifestă prin pierderea bruscă a pulsului, a tensiunii arteriale şi a stării de conştienţă, deşi pe ECG ritmul este intact (activitate electrică fără puls); intervenţia chirurgicală de urgenţă este crucială, iar mortalitatea este crescută.

Pericardita

Se caracterizează prin durere *pleuritică, poziţională* şi frecătură pericardică (Cap. 125); aritmiile cardiace sunt frecvente; este necesar diagnosticul diferenţial cu angina pectorală recurentă. Adeseori, răspunde la aspirină, 650 mg p.o. de 4/zi. Dacă se suspectează pericardita, trebuie să se administreze anticoagulantele pentru a evita evoluţia spre tamponada cardiacă.

Anevrismul ventricular

Expansiunea locală a peretelui ventricular din cauza miocardului infarctizat. *Anevrismele adevărate* sunt alcătuite din ţesut cicatricial şi nu se asociază

cu ruperea cordului. Complicațiile includ ICC, aritmii ventriculare și embolie arterială. Anevrismele sunt detectate ușor la ecografie sau ventriculografie stângă. Prezența trombușilor în interiorul anevrismului sau a unui segment anevrismal de mari dimensiuni, din cauza unui IM anterior, impune administrarea de anticoagulante orale (warfarină) timp de 3-6 luni.

Pseudoanevrismul este o formă de ruptură cardiacă dintr-o regiune a pericardului, împreună cu un tromb care se organizează local, păstrând comunicarea cu cavitatea ventriculară stângă; pentru a preveni ruperea spontană se recomandă corectarea chirurgicală.

Angina pectorală recurentă

Se asociază adeseori cu modificările tranzitorii ale undei ST-T; semnalizează un risc crescut de reinfarctizare; dacă apare imediat post-IM, se efectuează arteriografie coronariană pentru a identifica pacienții care necesită PCI sau CABG.

PROFILAXIA SECUNDARĂ

Pacienții la care nu s-a realizat angiografia și PCI trebuie să efectueze testul de efort la intensitate submaximală înainte sau imediat după externare. Un test pozitiv (angină care apare la efort relativ scăzut, defect extins reversibil cu fracție de ejecție a ventriculului stâng scăzută) impune realizarea cateterizării cardiace pentru a evalua riscul pentru IM recurent. *Beta-blocantele* (de exemplu, metoprolol, 25-200 mg pe zi) trebuie prescrise de rutină cel puțin 2 ani după un IM, dacă nu există contraindicații (astm bronșic, ICC, bradicardie, diabet zaharat). Se continuă tratamentul cu agenți antiplachetari (de exemplu, aspirină 81-325 mg zilnic, clopidogrel 75 mg zilnic) pentru a reduce riscul de reinfract. Dacă VSEF ≤ 40%, ar trebui administrați pe termen nedeterminat un inhibitor ECA (de exemplu, captopril 6,25 mg p.o. x 3/zi, până la o doză țintă de 50 mg p.o. x 3/zi) sau un blocant al receptorilor de angiotensină (dacă inihibitorii ECA nu sunt tolerați). Se poate asocia și un antagonsit al aldosteronului (vezi mai sus „Insuficiența cardiacă").

Pacientul trebuie educat în legătură cu modificarea factorilor de risc cardiac [stoparea fumatului, controlul hipertensiunii arteriale, al diabetului zaharat și al nivelului lipidelor serice (atorvastatin 80 mg/zi în perioada imediat post-IM – vezi Cap. 189)] și efectuarea gradată a efortului fizic.

Pentru mai multe informații, vezi Antman E. M., Loscalzo J.: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, cap. 245, p. 2021; și Hochman J. S. , Ingbar D. H.: Cardiogenic Shock and Pulmonary Edema, cap. 272, p. 2232, în HPIM-18.

CAPITOLUL 129

Angina pectorală instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST

Angina instabilă (UA) şi IM fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) sunt sindroame coronariene acute cu mecanisme, prezentare clinică şi strategii de tratament similare.

Prezentare clinică

UA include: (1) angină pectorală severă; (2) angină care apare în repaus sau la eforturi minime, şi (3) angină cronică ce devine, progresiv, mai severă, mai prelungită şi cu episoade mai frecvente. Diagnosticul NSTEMI se stabileşte la pacienţii cu manifestări clinice de UA care prezintă semne de necroză miocardică (de exemplu, creşterea nivelului biomarkerilor cardiaci). Unii pacienţii cu NSTEMI prezintă simptome identice cu STEMI – diagnosticul diferenţial se bazează pe ECG (Cap. 128).

Examinare fizică

Poate fi normală sau poate include: diaforeză, tegumente palide şi reci, tahicardie, S_4, raluri bazale; dacă există mari zone cu ischemie S_3 prezent, hipotensiune arterială.

Electrocardiograma

Cel mai frecvent se constată supradenivelarea segmentului ST şi/sau inversia undei T; spre deosebire de STEMI, nu apare unda Q.

Biomarkerii cardiaci

În NSTEMI creşte nivelul CK-MB şi/sau al troponinelor cardiace specifice (un marker de necroză miocardică cu sensibilitate mult mai mare). Creşteri minore ale nivelului troponinei pot apărea şi la pacienţii cu ICC, miocardită sau embolie pulmonară.

TRATAMENT Angina pectorală instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST

Primul pas constă în evaluarea riscului de boală coronariană (CAD) şi sindrom coronarian acut (Fig. 129-1) şi identificarea pacienţilor cu risc crescut (Fig. 129-2). Pacienţii cu risc scăzut de ischemie activă sunt iniţial monitorizaţi prin efectuarea de ECG seriate şi dozarea biomarkerilor cardiaci, şi pentru disconfort toracic recurent; dacă aceste teste sunt negative, următoarea manevră este testul de efort (sau angiografia-CT dacă probabilitatea de CAD este scăzută) pentru monitorizare ulterioară.

Tratamentul pentru UA/NSTEMI este direcţionat (1) împotriva trombuşilor intracoronarieni şi (2) pentru a restabili echilibrul dintre aportul şi necesarul de oxigen al miocardului. La pacienţii cu risc înalt (Fig. 129-2) beneficiul este mai mare dacă se implementează o strategie terapeutică agresivă.

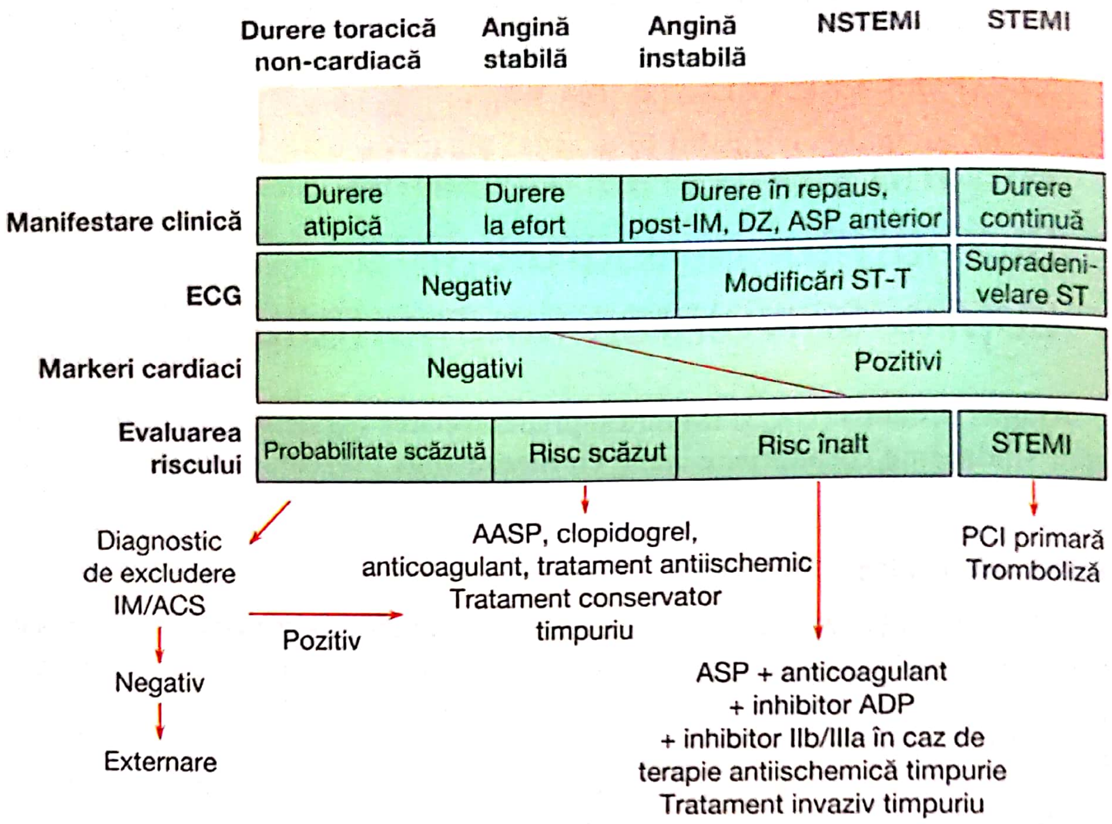


FIGURA 129-1 Algoritm pentru stratificarea riscului și tratament la pacienții cu suspiciune de boală coronariană. ACS, sindrom coronarian acut; ASP, aspirină, DZ, diabet zaharat; ECG, electrocardiogramă; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. [Adaptat după C. P. Cannon, E. Braunwald, în *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed., P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008]

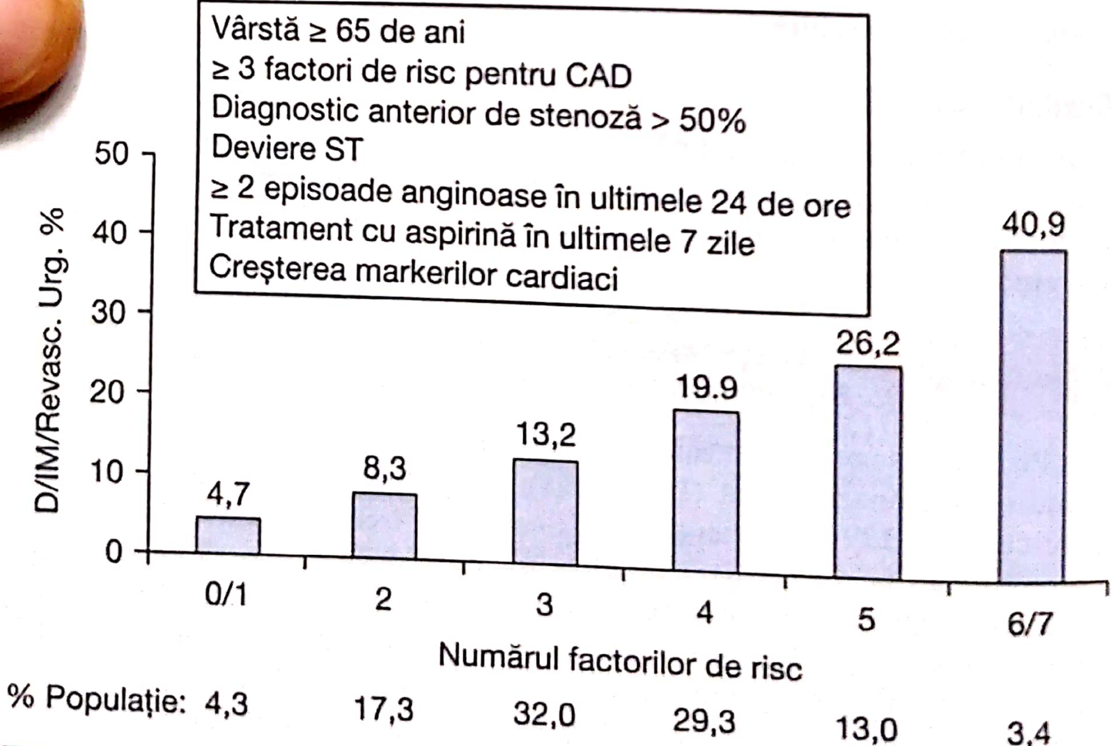


FIGURA 129-2 Scorul de risc TIMI pentru UA/NSTEMI, o modalitate de identificare a pacienților cu risc crescut de deces, infarct miocardic sau cu indicație pentru revascularizație de urgență în primele 14 zile de la prezentare. *(Adaptat după E. Antman și colab: JAMA 284: 835, 2000.)*

TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC

- Aspirină (inițial 325 mg, apoi 75-325 mg/zi).
- Antagoniști ai receptorilor plachetari ADP: Clopidogrel (300-600 mg p.o. doză de încărcare, apoi 75 mg/zi) cu excepția cazurilor cu risc crescut de sângerare sau dacă există posibilitatea efectuării imediate a CABG (bypass de arteră coronariană); alternativele includ: ticagrelor [180 mg p.o., apoi 90 mg p.o. x 2/zi (doza cronică de aspirină nu trebuie să depășească 100 mg/zi)] sau parsugrel (60 mg p.o., apoi 10 mg/zi) dacă se va efectua PCI.
- Anticoagulant: heparină nefracționată (UFH) [60 U/kg apoi 12 (U/kg)/h (maxim 1000 U/h)] pentru a obține aPTT 1,5-2,5 x control, *sau* o heparină cu greutate moleculară mică (de exemplu, enoxaparină 1 mg/kg s.c. la 12 ore), care este superioară UFH în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiace recurente. Alternativele includ: (1) fondaparinux, un inhibitor al factorului Xa (2,5 mg s.c./zi), la care riscul de sângerare este mai mic, sau (2) bivalirudina, un inhibitor direct al trombinei [0,1 mg/kg, apoi 0,25 (mg/kg)/h], care se asociază cu risc mai mic de sângerare decât combinația dintre heparină și un inhibitor GP IIb/IIIa la pacienții care vor fi cateterizați.
- La pacienții cu risc înalt, care vor fi tratați prin PCI, se ia în considerare un antagonist GP IIb/IIIa administrat i.v. [de exemplu, tirofiban, 0,4 (μg/kg)/min timp de 30 de minute, apoi 0,1 (μg/kg)/min timp de 48-96 de ore; sau eptifibatidă, 180 (μg/kg bolus, apoi perfuzie 2,0 (μg/kg)/min timp de 72-96 ore].

TRATAMENT ANTIISCHEMIC

- Nitroglicerină 0,3-0,6 mg sublingual sau sub formă de spray bucal. Când, după administrarea a 3 doze la intervale de 5 minute, durerea toracică persistă, se recomandă tratament cu nitroglicerină intravenos (5-10 μg/min apoi se crește la 10 la μg/min la fiecare 3-5 minute până la ameliorarea simptomelor sau la căderea presiunii arteriale sistolice < 100 mmHg). Nu se administrează nitrați la pacienții care au fost tratați cu inhibitori de 5-fosfodiesterază pentru disfuncție erectilă (de exemplu, tratament în ultimele 24 de ore cu sildenafil sau în ultimele 48 de ore cu tadalafil).
- Beta-blocantele (de exemplu, metoprolol 25-50 mg p.o. la 6 ore), pentru a obține o frecvență cardiacă de 50-60 bătăi/minut. La pacienții cu contraindicații pentru beta-blocante (de exemplu, bronhospasm), se poate lua în considerare administrarea de verapamil sau diltiazem (tabelul 126-1).

RECOMANDĂRI SUPLIMENTARE

- Pacientul este internat într-o unitate coronariană cu monitorizare ECG continuă, inițial cu repaus la pat.
- Se administrează sulfat de morfină 2-5 mg i.v. la intervale de 5-30 de minute pentru durerea toracică refractară la alte tratamente.
- Se mai poate administra inhibitor HMG-CoA alreductazei (inițial în doze crescute, de exemplu, atorvastatin 80 mg/zi) și inhibitori ECA (Cap. 128).

STRATEGII INVAZIVE VERSUS TRATAMENT CONSERVATOR La pacienții cu risc înalt (Tabelul 129-1), beneficiul este mai mare dacă se implementează precoce o strategie terapeutică invazivă (arteriografie coronariană) în primele 48 de ore de la internare, urmată de intervenție percutanată sau CABG). La pacienții cu risc scăzut, se efectuează arteriografie coronariană dacă ischemia miocardică reapare spontan (angină pectorală sau modificări ale segmentului ST care apar în repaus sau la efort minim) sau la testul de stres.

TABELUL 129-1 SITUAȚII ÎN CARE FOLOSIREA STRATEGIEI INVAZIVE ARE INDICAȚIE TERAPEUTICĂ DE CLASĂ I

Angină recurentă/ischemie în repaus sau la un nivel scăzut de activitate în pofida tratamentului antiischemic
Creșterea TnI sau TnT
Subdenivelare nou apărută a segmentului ST
Angină/ischemie recurentă cu simptome de ICC sau agravarea insuficienței mitrale
Test de stres pozitiv
LVEF $< 0,40$
Instabilitate hemodinamică sau hipotensiune arterială
Tahicardie ventriculară susținută
PCI efectuată în urmă cu 6 luni sau antecedente de CABG
Scor de risc înalt

Abrevieri: CABG, grefon de bypass coronarian; LVEF, fracție de ejecție ventriculară stângă; PCI, intervenție coronariană percutanată; TnI, troponină I; TnT, troponină T.
Sursă: adaptat după Anderson J. L. și colab.: J Am Coll Cardiol 50:e1, 2007.

TRATAMENT PE TERMEN LUNG

- Importanță majoră au: renunțarea la fumat, atingerea unei greutăți corporale optime, respectarea unei diete sărace în grăsimi trans și saturate și a unui program zilnic de activitate fizică; pacientul poate fi încurajat în respectarea acestor principii prin programe de reabilitare cardiacă.
- Continuarea administrării pe termen lung de: aspirină, clopidogrel (sau prasugrel ori ticagrelor), beta-blocante, statine și inhibitori ECA sau blocante ale receptorilor angiotensinei (în special la pacienții hipertensivi sau diabetici, sau la care fracția de ejecție este scăzută).

Pentru mai multe informații, vezi Cannon C. P., Braunwald E.: Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, Cap. 244, p. 2015, în HPIM-18.

CAPITOLUL 130

Angina pectorală cronică stabilă

ANGINA PECTORALĂ

Angina pectorală, cea mai frecventă manifestare clinică a bolii coronariene (CAD), se caracterizează printr-un dezechilibru între cererea și aportul miocardic de oxigen, cauza cea mai frecventă fiind obstrucția aterosclerotică a arterelor coronariene. Alte afecțiuni majore care perturbă acest echilibru și determină angina sunt: boala valvulară aortică (Cap. 123), cardiomiopatia hipertrofică (Cap. 124) și spasmul coronarian (vezi mai jos).

Simptome

Episoadele de angină se asociază în mod tipic cu efortul fizic sau cu emoţii; sunt ameliorate de oprirea activităţii sau de nitroglicerină (Cap. 37). Factorii de risc majori sunt: fumatul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia (LDL↑; HDL↓), diabetul zaharat, obezitatea şi antecedente heredo-colaterale de CAD înaintea vârstei de 55 de ani.

Examinarea fizică

Adeseori este normală; suflurile arteriale şi modificările vasculare retiniene sugerează boala aterosclerotică generalizată; zgomotul 4 cardiac apare frecvent. Examinarea în timpul crizei anginoase poate evidenţia: apariţia zgomotelor cardiace 3 sau 4, diaforeza, raluri pulmonare şi un suflu tranzitor de insuficienţă mitrală din cauza ischemiei muşchiului papilar.

Electrocardiograma

Poate fi normală în perioada asimptomatică sau poate prezenta semnele unui infarct miocardic vechi (Cap. 120). În timpul crizei anginoase apar în mod tipic modificări ale segmentului ST şi ale undei T (subdenivelarea segmentului ST poate demonstra un infarct acut sau un spasm coronarian tranzitoriu). Aritmiile ventriculare se asociază frecvent cu ischemia acută.

Testul de stres

Este util în diagnosticarea CAD (Fig. 130-1). De obicei se efectuează pe un covor rulant sau o bicicletă fixă, până la atingerea frecvenţei cardiace ţintă sau până la apariţia simptomelor (disconfort toracic, ameţeală, hipotensiune arterială, dispnee severă, tahicardie ventriculară) sau laapariţia de modificări diagnostice ale segmentului ST. Informaţiile utile sunt: durata efortului; frecvenţa cardiacă maximă şi presiunea arterială; profunzimea, morfologia şi persistenţa subdenivelării segmentului ST şi la ce nivel al efortului apar durerea toracică, hipotensiunea arterială sau aritmia ventriculară. Evaluarea imagistică cu radionuclizi, ecocardiografia sau rezonanţa magnetică cresc sensibilitatea şi specificitatea şi sunt în mod particular utile când modificările ECG nu permit interpretarea testului. ***Notă***: testul de stres nu se efectuează la pacienţii cu IM acut, angină pectorală instabilă sau stenoză aortică severă. Dacă pacientul nu poate depune efort fizic se efectuează un test de stres farmacologic prin administrarea intravenoasă de dipiridamol (sau adenozină) sau dobutamină, împreună cu examinarea imagistică cu radionuclizi sau ecocardiografie (Tabelul 130-1). La pacienţii cu BRS se efectuează testare cu dipiridamol sau adenozină asociată cu examinarea imagistică cu radionuclizi, cu specificitate mult mai mare pentru diagnosticarea CAD.

Utilitatea detectării depozitelor coronariene de calciu (prin CT cu electroni sau CT cu detectare multiplă) în diagnosticul CAD nu a fost încă definită.

Unii pacienţii nu prezintă disconfort toracic în timpul episoadelor ischemice la efort („ischemie silenţioasă"), dar afecţiunea este identificată prin modificările tranzitorii ale segmentului ST şi ale undei T în timpul stresului (vezi mai jos).

Arteriografia coronariană

Este testul definitoriu pentru evaluarea severităţii CAD; indicaţiile principale sunt: (1) angină refractară la tratamentul medicamentos, (2) test de stres pozitiv (subdenivelare de segment ST ≥ 2 mm, apariţia ischemiei la efort scăzut sau apariţia tahicardiei ventriculare sau a hipotensiunii arteriale la efort), sugestiv pentru afectarea arterei coronare stângi principale, sau boala care implică trei

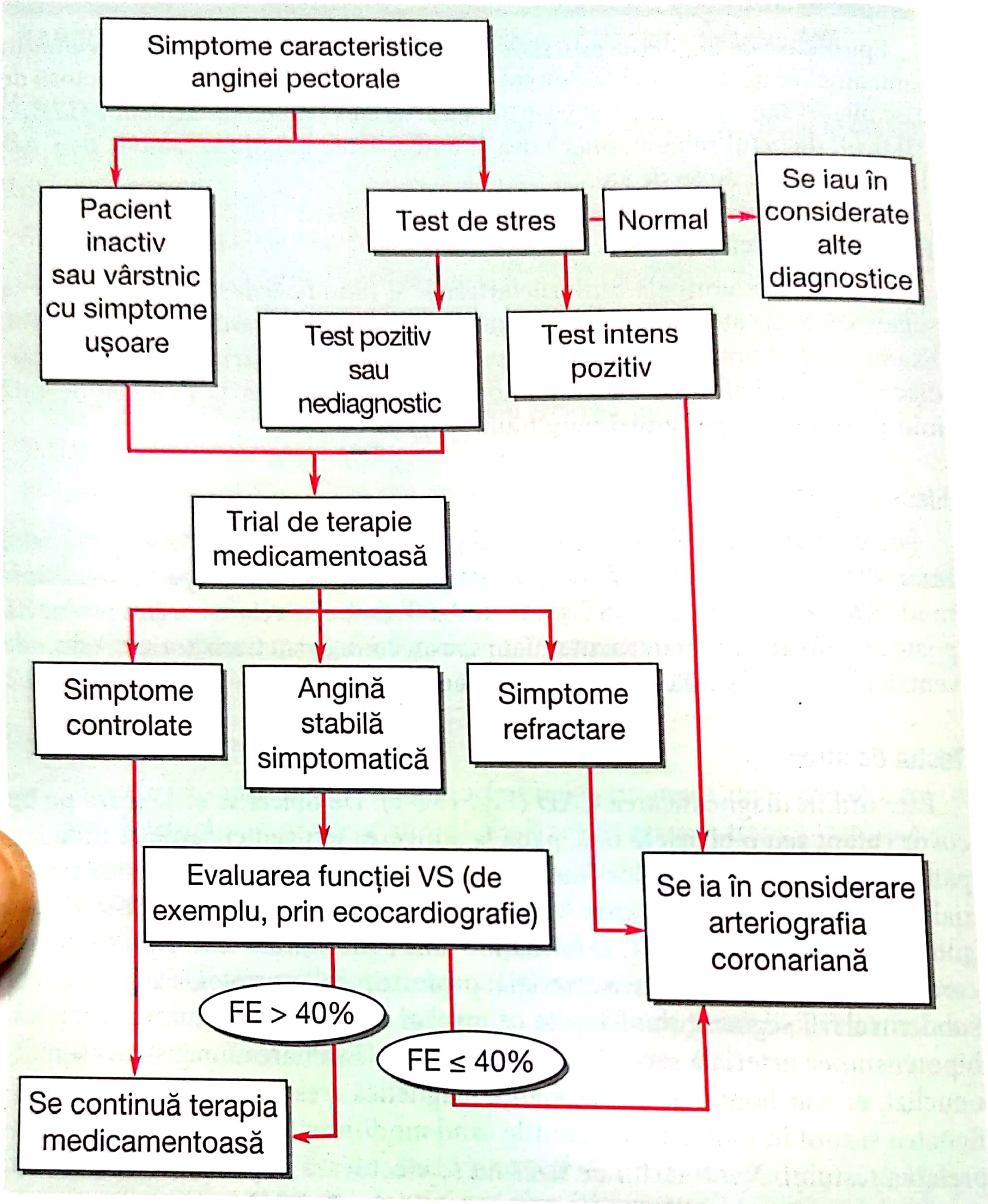


FIGURA 130-1 Rolul testului de stres în managementul CAD; FE, fracție de ejecție ventriculară stângă. [Adaptat după L. S. Lilly, în *Textbook of Primary Care Medicine*, 3rd ed., J. Nobel (ed.) St. Louis, Mosby, 2001, p. 552]

artere, (3) angină recurentă sau test de stres pozitiv după IM, (4) pentru evaluarea spasmului coronarian și (5) pentru evaluarea pacienților cu disconfort toracic sugestiv la care testul de stres neinvaziv a fost nediagnostic.

Rolul tehnicilor imagistice coronariene neinvazive CCT- sau RMN-angiografia) nu este încă bine definit.

TRATAMENT Angina pectorală cronică stabilă

GENERAL

- Identificarea și tratamentul factorilor de risc: renunțarea definitivă la fumat; tratamentul diabetului zaharat, al hipertensiunii arteriale și al tulburărilor lipidelor (Cap. 189); adoptarea unei diete cu conținut scăzut de acizi grași saturați și trans.

TABELUL 130-1 Recomandări pentru testul de stres

Subgrupa	Studiu recomandat
Pacient apt să facă efort	
Dacă segmentul ST și unda T normale pe ECG	Test de efort standard (covor rulant, bicicletă sau ergometria brațului)
Dacă segmentul ST și unda T afectează interpretarea testului (de ex., HVS cu tensiune, digoxin)	Test de efort standard (ca mai sus) combinat cu: Scintigrafie de perfuzie (taliu-201, $^{99m}T_c$-sestamibi) *sau* Ecocardiografie
Pacient incapabil să facă efort (indiferent de modificările ST-T)	Test de stres farmacologic (dobutamină, dipiridamol sau adenozină i.v.) combinat cu teste imagistice): Scintigrafie de perfuzie [taliu-201, $^{99m}T_c$-sestamibi sau PET (rubidiu-82 sau N-13 amoniac)] *sau* Ecocardiografie *sau* RMN cardiac
BRS pe ECG	Adenozină (sau dipiridamol) $^{99m}T_c$-sestamibi sau PET

- Corectarea factorilor care exacerbează angina: obezitatea morbidă, ICC, anemia, hipertiroidismul.
- Explicarea problemei și liniștirea pacientului.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS Nitroglicerină sublingual (TNG 0,3-0,6 mg); se poate repeta la intervale de 5 minute; pacientul trebuie avertizat că poate prezenta cefalee sau amețeli și se recomandă utilizarea TNG înainte de orice activitate care îi provoacă disconfort toracic. Dacă durerea persistă mai mult de 10 minute după administrarea a 2-3 tablete de TNG, pacientul trebuie să meargă la cea mai apropiată unitate medicală pentru evaluarea unei posibile angine instabile sau a unui IM acut.

TRATAMENTUL PE TERMEN LUNG Se utilizează următoarele clase de medicamente, de obicei în combinație.

Nitrații cu acțiune prelungită Pot fi administrați pe mai multe căi (Tabelul 130-2); tratamentul se începe cu doza maximă eficace și se respectă un interval de cel puțin 8 ore între administrări pentru a evita apariția toleranței și a efectelor secundare (cefalee, amețeli, tahicardie).

Beta-blocante (vezi Tabelul 126-1) Toate beta-blocantele au proprietăți antianginoase; beta-blocantele cu acțiune selectivă asupra receptorilor β_1 sunt preferabile la pacienții cu obstrucție bronșică sau boală vasculară periferică. Dozajul trebuie astfel stabilit încât frecvența cardiacă să fie de 50-60 de bătăi/minut. *Contraindicațiile* beta-blocantelor includ: ICC, blocul AV, bronhospasmul, diabetul zaharat labil. Efectele secundare sunt: stare de oboseală, bronhospasm, insuficiență ventriculară stângă, impotență, depresie și accentuarea hipoglicemiei la diabetici.

TABELUL 130-2 EXEMPLE DE NITRAȚI UTILIZAȚI FRECVENT

	Doză uzuală	Frecvență recomandată de administrare
Nitrați cu acțiune de scurtă durată		
TNG sublingual	0,3-0,6 mg	La nevoie
TNG sub formă de aerosoli	0,4 mg (o inhalație)	La nevoie
ISDN sublingual	2,5-10 mg	La nevoie
Nitrați cu acțiune prelungită		
ISDN		
oral	5-30 mg	De trei ori pe zi
cu eliberare susținută	40 mg	De două ori pe zi (prima doză A.M., a doua doză după 7 ore)
TNG unguent (2%)	0,5-2	De patru ori pe zi (cu interval liber de nitrați de 7-10 ore)
TNG – plasturi transdermici	0,1-0,6 mg/oră	Se aplică dimineața și se scot la culcare
ISMO		
oral	20-40 mg	De două ori pe zi (prima doză a.m., a doua doză după 7 ore)
cu acțiune susținută	30-240 mg	Zilnic

Abrevieri: TNG, nitroglicerină; ISDN, izosorbid dinitrat; ISMO, izosorbid mononitrat.

Blocantele canalelor de calciu (vezi Tabelul 126-1) Sunt utilizate în tratamentul anginei pectorale stabile și instabile, precum și a vasospasmului coronarian. Combinația cu alte medicamente antianginoase este benefică, dar verapamilul trebuie administrat cu atenție la pacienții care primesc beta-blocante (scade marcant frecvența cardiacă). Se recomandă folosirea de preparate cu eliberare susținută, nu a celor cu eliberare scurtă, deoarece acestea din urmă se asociază cu risc crescut de mortalitate.

Ranolazina Pentru pacienții care continuă să prezinte angină în ciuda administrării medicației standard descrise mai sus, se ia în considerare adăugarea de ranolazină (500-1000 mg p.o. x 2/zi), care reduce frecvența crizelor anginoase și îmbunătățește capacitatea de efort fără să afecteze frecvența cardiacă și tensiunea arterială. Ranolazina este contraindicată la pacienții cu disfuncție hepatică, cu boli sau medicamente care prelungesc intervalul QT_c sau care primesc medicamente care inhibă metabolismul (de exemplu, ketoconazol, antibiotice macrolidice, inhibitori ai proteazei HIV, diltiazem sau verapamil).

Aspirina Tratamentul cu aspirină în doză de 75-325 mg/zi reduce incidența IM în angina pectorală cronică stabilă, după IM sau la bărbații adulți asimptomatici. Administrarea de aspirină ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu CAD dacă aceștia nu prezintă contraindicații (sângerare GI sau alergie). Pentru persoanele care nu tolerează aspirina, se recomandă clopidogrel (75 mg/zi).

La pacienții cu CAD și fracție de ejecție a ventriculului stâng < 40%, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau boală renală cronică se recomandă adăugarea unui inhibitor ECA.

REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ MECANICĂ Se utilizează în asociere cu tratamentul medical și cu recomandările privind controlul factorilor de risc, nu în locul acestora.

Intervenția coronariană percutanată (PCI) Constă în dilatație cu balon, urmată în general de montarea unui stent intracoronarian. PCI se utilizează pentru tratamentul stenozelor coronare, precum și pentru stenozele produse la nivelul grefelor de bypass; este mai eficientă decât tratamentul medicamentos în ameliorarea anginei. Nu s-a demonstrat că reduce riscul de IM sau deces în angina pectorală stabilă cronică; nu se recomandă la pacienții asimptomatici sau care prezintă doar simptome ușoare. În cazul PCI, ameliorarea anginei se produce la 95% dintre cazuri; totuși, rata de stenoză recurentă apare la 30-45% dintre cazuri după dilatație cu balon, la aproximativ 20% dintre cazuri după montare de stent metalic, dar la < 10% dintre cazuri după montare de stent farmacologic activ (DES). Tromboza de stent tardivă apare rar în cazul pacienților cu DES; riscul scade în cazul prelungirii tratamentului antiplachetar [aspirină indefinit și clopidogrel (sau alternând cu un antagonist al receptorilor ADP plachetari) pentru cel puțin 12 luni].

Grefon de bypass coronarian (CABG) Este indicat la pacienții cu angină pectorală refractară la tratamentul medicamentos sau la care în evoluție apare intoleranță la terapie (și când leziunile nu sunt tratabile prin PCI) sau cu CAD severă (de exemplu, afectarea trunchiului arterei coronare stângi sau boală trivasculară cu disfuncție VS). În cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și CAD multivasculară, asocierea CABG cu terapie medicamentoasă oportună este superioară tratamentului medicamentos singur pentru prevenirea evenimentelor coronariene majore.

Avantajele relative ale PCI și CABG sunt enumerate în Tabelul 130-3.

TABELUL 130-3 COMPARAȚIE ÎNTRE PROCEDURILE DE REVASCULARIZARE ÎN CAD MULTIVASCULARĂ

Procedură	Avantaje	Dezavantaje
Revascularizare coronariană percutanată	Mai puțin invazivă Spitalizare redusă Costuri inițiale reduse Eficientă în ameliorarea simptomelor	Restenozarea impune repetarea procedurii Posibil revascularizare incompletă Se limitează la localizări anatomice specifice
Grefon de bypass coronarian	Rată scăzută a recurenței anginei Revascularizare completă	Costisitoare Risc de repetare a procedurii din cauza restenozării grefonului Morbiditate și mortalitate înalte (chirurgie majoră)

Sursă: adaptat după D. P. Faxon, în G. A. Beller (ed.) *Chronic Ischemic Heart Disease*, în E. Braunwald, *Atlas of Heart Disease*, Philadelphia, Current Medicine, 1994

ANGINA VARIANTĂ PRINZMETAL (VASOSPASMUL CORONARIAN)

Este definită ca un spasm focal intermitent al unei artere coronare; se asociază adeseori cu o leziune aterosclerotică în apropierea locului spasmului. Disconfortul este mult mai sever și apare în mod tipic în repaus, însoțit de supradenivelare tranzitorie a segmentului ST. În timpul ischemiei induse de spasm pot apărea infarctul acut sau aritmii grave. Evaluarea include ECG pentru detectarea supradenivelării tranzitorii a segmentului ST în timpul durerii; diagnosticul este confirmat prin angiografie coronariană, folosind un factor de provocare (de exemplu, acetilcolină i.v.). Agenții terapeutici principali folosiți sunt nitrații cu acțiune prelungită și blocantele canalelor de calciu. Prognosticul este mai bun la pacienții cu artere coronare normale anatomic decât la cei cu leziuni obstructive severe.

Pentru mai multe informații, vezi Antman E. M., Selwyn A. P., Loscalzo J.: Ischemic Heart Disease, cap. 243, p. 1998, în HPIM-18.

CAPITOLUL 131

Bradiaritmiile

Cauzele cele mai frecvente ale bradiaritmiilor sunt: (1) imposibilitatea inițierii impulsului electric (disfuncția nodului sinoatrial) sau (2) afectarea conducerii electrice (de exemplu, blocul atrioventricular).

DISFUNCȚIA NODULUI SINOATRIAL (SA)

Etiologia este fie *intrinsecă* [degenerativă, ischemică, inflamatorie, infiltrativă (de exemplu, amiloidoza de senilitate), mutații genetice rare ale genelor care codifică canalele de sodiu sau canalul prin care circulă curentul stimulator], fie *extrinsecă* [de exemplu, medicamente (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, digoxin), disfuncție autonomă, hipotiroidism].

Simptomele sunt cauzate de *bradicardie* (oboseală, stare de slăbiciune, amețeli, sincopă) și/sau episoade de *tahicardie* asociată (de exemplu palpitații, angină pectorală) la pacienții cu sindromul de sinus bolnav (SSS).

Diagnostic

Se efectuează ECG pentru a evidenția bradicardia sinusală (ritm sinusal < 60 de bătăi/minut) sau incapacitatea frecvenței de a crește în condiții de efort, a pauzelor sinusale sau a blocului de ieșire. La pacienții cu SSS apar perioade de tahicardie (adică fibrilație/flutter atrial). Înregistrările ECG pe termen lung [metoda Holter pe 24 de ore sau monitor de evenimente care înregistrează continuu 30 de zile într-o buclă de memorie (*loop recorder*)] sunt utile pentru identificarea acestor anomalii. Testarea electrofiziologică invazivă este rareori necesară pentru a stabili diagnosticul.

TRATAMENT **Disfuncția nodului sinoatrial**

Tratamentul constă în excluderea sau tratarea cauzelor extrinseci, cum ar fi medicamentele sau hipotiroidia. Altfel, simptomele bradicardiei răspund la plasarea unui pacemaker permanent. În SSS, trebuie testate și fibrilația atrială sau flutterul atrial, așa cum este indicat în Cap. 132.

BLOCUL ATRIOVENTRICULAR (AV)

Blocarea conducerii de la atrii la ventricule poate fi structurală și permanentă sau reversibilă (de exemplu, autonomă, metabolică sau legată de medicamente) – vezi Tabelul 131-1.

TABELUL 131-1 Etiologii ale blocului atrioventricular

Autonome	
Hipersensibilitate de sinus carotidian	Vasovagal
Metabolice/endocrine	
Hiperkaliemie	Hipotiroidie
Hipermagneziemie	Insuficiență suprarenaliană
Farmacologice	
Beta-blocante	Adenozină
Blocante ale canalelor de calciu	Antiaritmice (clasele I și III)
Digitală	Litiu
Infecțioase	
Endocardită	Tuberculoză
Boala Lyme	Difterie
Boala Chagas	Toxoplasmoză
Sifilis	
Ereditare/congenitale	
Boală cardiacă congenitală	Sindrom Kearns-Sayre (OMIM # 530 000)
LES matern	Distrofie miotonică
Inflamatorii	
LES	MCTD
Artrită reumatoidă	Sclerodermie
Infiltrative	
Amiloidoză	Hemocromatoză
Sarcoidoză	
Neoplazice/traumatice	
Limfom	Radiație
Mezoteliom	Ablație prin cateterizare
Melanom	
Degenerative	
Boala Lev	Boala Lenègre
Boală coronariană	
IM acut	

Abrevieri: MCTD, boală mixtă de țesut conjunctiv; IM, infarct miocardic; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (bază de date); LES, lupus eritematos sistemic.

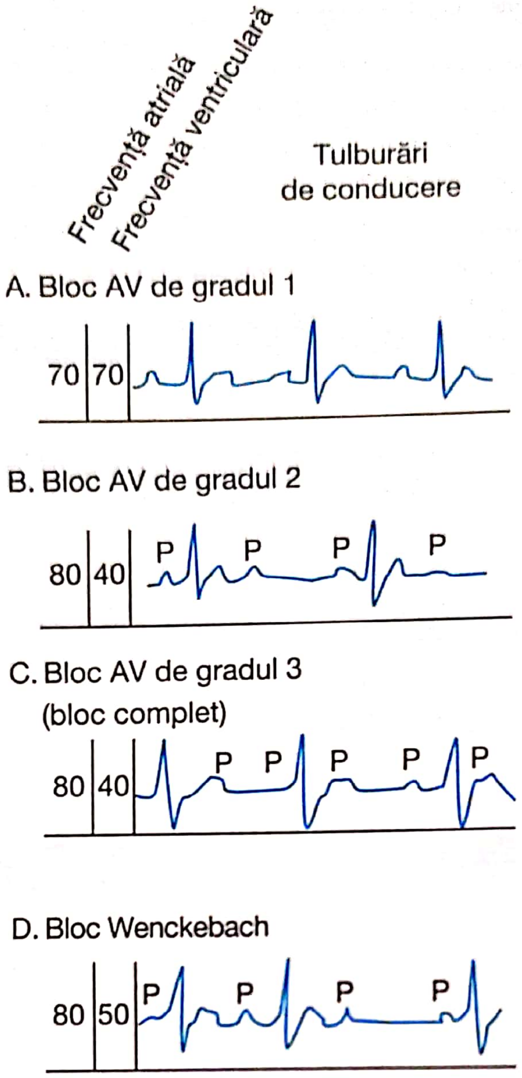


FIGURA 131-1 Bradiaritmii. *(Adaptat după B. E. Sobel, E. Braunwald: HPIM-9, p. 1052.)*

Bloc de gradul 1 (vezi Fig. 131 1A)

Se caracterizează prin interval PR constant, prelungit (> 0,20 secudne). Poate fi normal sau secundar creşterii tonusului vagal sau administrării unor medicamente (de exemplu, beta-blocante, diltiazem, verapamil, digoxin); de obicei, nu este necesar niciun tratament.

Bloc de gradul 2 (vezi Fig. 131-1B)

Tip Mobitz I (Wenckebach)

Se caracterizează prin complexe QRS îngustate, alungirea progresivă a intervalului PR cu apariția unei pauze, apoi secvența se repetă (Fig. 131-1D). Apare în intoxicația medicamentoasă (digitală, beta-blocante), creşterea tonusului vagal, IM inferior. De obicei, este tranzitor, nefiind necesar tratament; dacă este simptomatic, se utilizează atropină (0,6 mg i.v., care se poate repeta de trei-patru ori) sau în pacemaker temporar.

Tip Mobitz II

Se caracterizează prin blocarea intermitentă a conducerii impulsului, fără modificări ale intervalului PR precedent, conducerea putând fi 2:1, 3:1 sau 4:1; de obicei, complexele QRS sunt largi. Apare în IM sau boală degenerativă a sistemului de conducere; are prognostic mai rezervat ca tipul Mobitz I – poate evolua brusc către bloc AV complet; se recomandă pacemaker permanent.

Bloc de gradul 3 (bloc AV complet) (vezi Fig. 131-1C)

Se caracterizează prin blocarea completă a conducerii de la atrii la ventricule, atriile şi ventriculele depolarizându-se independent. Apare în IM acut, intoxicaţia cu digitală sau boală degenerativă a sistemului de conducere. De obicei se recomandă montarea unui pacemaker permanent, cu excepţia cazurilor de bloc AV reversibil (de exemplu, determinat de administrarea unor medicamente sau care apare doar tranzitoriu în IM, fără să se asocieze cu bloc de ramură.

Pentru mai multe informaţii, vezi Spragg D. D., Tomaselli G. F.: The Bradyarrhythmias, Cap. 232, p. 1867, în HPIM-18.

CAPITOLUL 132

Tahiaritmiile

Tahiaritmiile pot apărea în prezenţa sau în absenţa unei boli cardiace structurale; primele sunt mai grave. Cauzele aritmiilor sunt: (1) ischemia miocardică, (2) insuficienţa cardiacă, (3) hipoxemia, (4) hipercapnia, (5) hipotensiunea arterială, (6) tulburările electrolitice (de exemplu, hipokaliemia şi/sau hipomagneziemia), (7) intoxicaţia medicamentoasă (digoxin, medicamente care prelungesc intervalul QT), (8) consumul de cofeină, (9) consumul de etanol.

Diagnostic

Se efectuează ECG pentru evidenţierea modificărilor de ischemie (Cap. 120), a prelungirii sau a scurtării intervalului QT, a caracteristicilor pentru sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW) (vezi mai jos) sau a supradenivelării ST în derivaţiile V_1-V_3 tipice pentru sindromul Brugada. Vezi Fig. 132-1 şi Tabelul 132-1 pentru diagnosticul tahiaritmiilor; întotdeauna trebuie identificată activitatea atrială şi relaţia dintre undele P şi complexele QRS. Pentru a ajuta impunerea diagnosticului:

- se efectuează înregistrări ECG pentru derivaţia II, aVF sau V_1. Undele P pot deveni mai evidente prin dublarea intenţionată a voltajului ECG.
- se pot plasa derivaţii ECG accesorii (de exemplu, derivaţii precordiale drepte) pentru a ajuta la identificarea undelor P. Se înregistrează ECG în timpul masării sinusului carotidian (Tabelul 132-1). **Notă**: nu se masează simultan ambele carotide.
- pentru simptomatologia intermitentă, se poate folosi monitorizarea Holter pe 24 de ore (dacă simptomele apar zilnic); în cazul pacienţilor cu simptome intermitente se poate utiliza un monitor de evenimente activat de pacient sau continuu timp de 2-4 săptămâni. La pacienţii cu simptome severe, dar care apar rar, se poate folosi un monitor ECG cu buclă de memorie, implantabil. În scop diagnostic se poate efectua un test de efort standard pentru a provoca aritmia.

Tahiaritmiile cu complexe QRS largi pot reprezenta tahicardia ventriculară sau tahicardia supraventriculară cu conducere aberantă. Factorii care favorizează tahicardia ventriculară sunt (1) disociaţia AV, (2) QRS > 0,14 secunde, (3) ax QRS deviat superior şi la dreapta, (4) fără răspuns la stimularea sinusului carotidian, (5) morfologia complexelor QRS deosebită de BRD sau BRS tipic, dar similară celei a bătăilor premature ventriculare anterioare (Tabelul 132-2).

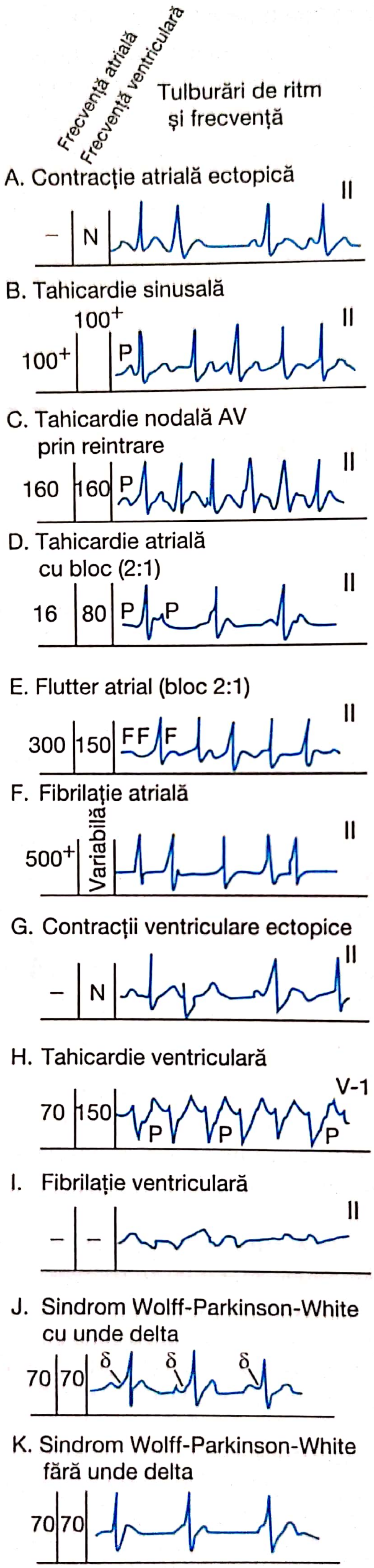


FIGURA 132-1 Tahiaritmii. (Adaptat după B. E. Sobel, E. Braunwald: *HPIM-9*, p. 1052.)

TABELUL 132-1 CARACTERISTICI CLINICE ȘI ELECTROCARDIOGRAFICE ALE CELOR MAI FRECVENTE ARITMII

Ritm	Complexe (Fig. 132-1)	Frecvență atrială	Caracteristici	Masajul sinusului carotidian	Factorii precipitanți	Tratament inițial
Complexe QRS înguste						
Complexe premature atriale	A	–	Undă P anormală; QRS normal	–	Pot fi normale sau cauzate de anxietate, ICC, hipoxie, cofeină, tulburări electrolitice (K^+ ↓, Mg^{2+}↓	Îndepărtarea cauzei precipitante; dacă sunt simptomatice: beta-blocante
Tahicardie sinusală	B	100-160	Contur normal al undei P	Frecvența scade lent	Febră, anxietate, deshidratare, durere, ICC, hipertiroidie, BPOC	Îndepărtarea cauzei precipitante; dacă sunt simptomatice: beta-blocante
Tahicardie nodală AV (prin reintrare)	C	120-250	Undă P absentă sau retrogradă	Conversie bruscă la ritm sinusal (sau fără efect)	Poate apărea la indivizii sănătoși	Manevre vagale; fără răspuns: adenozină, verapamil, beta-blocante, cardioversie (100-200 J). Pentru a preveni recurența: beta-blocante, verapamil, diltiazem, digoxin, antiaritmice clasa IC sau ablație pentru cateter
Tahicardie atrială	D	130-200	Conturul undei P este diferit de cel al undei P sinusale; poate apărea bloc AV; tahicardia automată debutează cu o perioadă „de încălzire“ care durează 3-10 cicluri cardiace	Blocul AV poate ↑	Intoxicația digitalică, boli pulmonare; cicatrice după o intervenție chirurgicală cardiacă	În intoxicația digitalică: se oprește digoxinul, se corectează nivelul [K^+]. În absența intoxicației digitalice: scăderea frecvenței cardiace cu beta-blocante, verapamil sau diltiazem; se poate încerca conversia la ritm sinusal cu procainamidă sau amiodaronă i.v.; dacă nu reușește, se efectuează ablație pe cateter.

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 132-1 CARACTERISTICI CLINICE ȘI ELECTROCARDIOGRAFICE ALE CELOR MAI FRECVENTE ARITMII (CONTINUARE)

Ritm	Complexe (Fig. 132-1)	Frecvență atrială	Caracteristici	Masajul sinusului carotidian	Factorii precipitanți	Tratament inițial
Flutter atrial	E	260-300	Unde de flutter „în dinți de fierăstrău"; bloc 2:1; 4:1	Creșterea blocului AV cu ↓ frecvenței ventriculare	Boală mitrală, hipertensiune pulmonară, embolie pulmonară, pericardită, postintervenție chirurgicală cardiacă, hipertiroidie, boală pulmonară obstructivă, EtOH, idiopatic	1. Reducerea frecvenței ventriculare: beta-blocante, verapamil, diltiazem sau digoxin. 2. Conversia la ritm sinusal (după anticoagulare dacă este cronic) electrică (50-100 J pentru flutterul atrial, 100-200 J pentru fibrilația atrială) sau chimică cu ibutilid i.v. sau antiaritmice p.o. clasa IC, III sau IA[a]. Flutterul atrial poate răspunde la stimulare atrială rapidă și cu frecvență înaltă pentru a preveni recurențele.
Fibrilație atrială	F	>350	Morfologie haotică a undei P; QRS spațiat neregulat	Frecvență ventriculară ↓		
Tahicardie atrială multifocală		100-150	Mai mult de 3 unde P cu morfologie diferită cu intervale PR care variază	Fără efect	Insuficiență respiratorie severă	Tratamentul bolii pulmonare subiacente; pentru a scădea frecvența ventriculară se poate administra verapamil; antiaritmicele din clasa IC sau amiodarona pot reduce episoadele

Complex QRS lărgit					
Contracții ventriculare premature	G	Pauză compensatorie completă între bătăile normale	Fără efect	CAD, IM, ICC, hipoxie, hipokaliemie, intoxicație digitalică, interval QT prelungit (congenital sau determinat farmacologic)	Nu este necesar tratamentul; dacă este necesar pentru supresia simptomelor, se administrează beta-blocante
Tahicardie ventriculară	H	Frecvența QRS 100-250; frecvență ușor neregulată	Fără efect		Dacă este instabilă: electroconversie/defibrilare (≥ 200 J monofazic sau 100 J bifazic). În caz contrar: acut (i.v.): amiodaronă, lidocaină, procainamidă; tratament cronic: de obicei ICD. Pacienții fără boală cardiacă structurală (de ex., tahicardia ventriculară focală cu originea la nivelul tractului de ejecție) răspund la beta-blocante sau verapamil.
Ritm idioventricular accelerat (AIVR)		Debut și final progresive; frecvența QRS 40-120		IM acut, miocardită, folosirea cocainei	De obicei, fără tratament; dacă apar simptome, se utilizează atropină sau stimulare atrială
Fibrilație ventriculară	I	Doar activitate electrică haotică	Fără efect		Defibrilare imediată

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 132-1 CARACTERISTICI CLINICE ȘI ELECTROCARDIOGRAFICE ALE CELOR MAI FRECVENTE ARITMII (CONTINUARE)

Ritm	Complexe (Fig. 132-1)	Frecvență atrială	Caracteristici	Masajul sinusului carotidian	Factorii precipitanți	Tratament inițial
Torsada vârfurilor			Tahicardie ventriculară cu oscilații sinusoidale ale amplitudinii QRS	Fără efect	Interval QT prelungit (congenital sau determinat farmacologic)	Magneziu i.v. (1-2 g bolus); stimulare; izoproterenol pentru torsada dependentă de bradicardie (cu excepția cazurilor în care este prezentă CAD); lidocaină. Medicamentele care prelungesc intervalul QT sunt contraindicate.
Tahicardii supraventriculare cu conducerea ventriculară aberantă			Undă P tipică pentru ritmul supraventricular; complexe QRS largi din cauza conducerii prin căi parțial refractare		Etiologiile ritmurilor supraventriculare respective sunt listate mai sus; fibrilația atrială cu complexe QRS rapide și largi poate fi cauzată de preexcitație (WPW)	Același tratament ca pentru ritmurile supraventriculare respective; dacă frecvența ventriculară este rapidă (> 200), tratamentul este la fel ca la WPW (vezi textul)

[a] Grupele de medicamente antiaritmice sunt listate în Tabelul 132-3.

Abrevieri: CAD, boală coronariană, BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; EtOH, alcool etilic; ICD, defibrilator implantabil; WPW, sindrom Wolff-Parkinson-White.

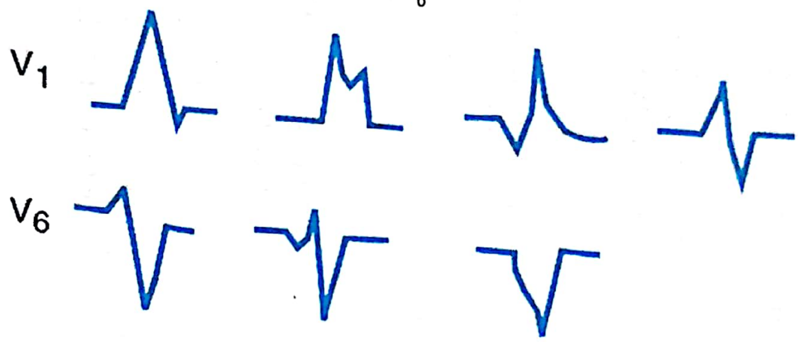
TABELUL 132-2 TAHICARDIA CU COMPLEXE QRS LARGI

Criterii ECG pentru tahicardia ventriculară

1. Disociație AV
2. QRS: > 0,14 s cu configurație de BRD
   > 0,16 s cu configurație de BRS
3. Axul QRS: Deviație axială stângă cu morfologie de BRD
   Deviație axială stângă extremă (ax nord-vest) cu morfologie de BRS
4. Concordanța QRS în derivațiile precordiale
5. Patternuri morfologice ale complexului QRS

   BRD: complex mono- sau bifazic în V_1

   RS (*doar cu deviație axială*) sau QSîn V_6

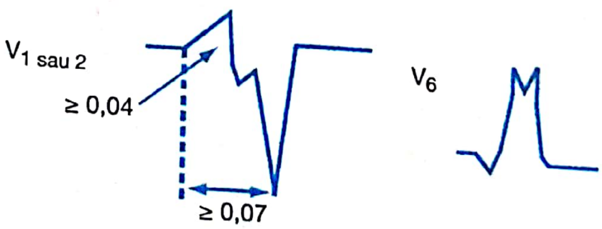


   BRS: unde R largi în V_1 sau $V_2 \geq 0{,}04$ s

   Debutul QRS în punctul inferior al undei S în V_1 sau $V_2 \geq 0{,}07$ s

   Curbă descendentă a undei S în V_1 sau V_2

   Unde Q în V_6



Abrevieri: AV, atrioventricular; BRD, bloc de ramură dreaptă; BRS, bloc de ramură stângă.

TRATAMENT **Tahiaritmii (Tabelele 132-1 și 132-3)**

Cauzele precipitante (listate mai sus) trebuie corectate. Dacă pacientul este compromis hemodinamic (angină pectorală, hipotensiune arterială, ICC), se efectuează imediat cardioversia.

În tahicardia sinusală nu se efectuează cardioversia; dacă se suspicionează intoxicația digitalică, se reduce activitatea fizică. Tratamentul medicamentos se inițiază așa cum este indicat în tabele; se urmăresc intervalele ECG (în special QRS și QT). În cazul pacienților cu afectare hepatică sau renală se reduc dozele, așa cum este indicat în Tabelul 132-3. Eficacitatea tratamentului

TABELUL 132-3 MEDICAMENTE ANTIARITMICE

Medicament	Doza de încărcare	Doza de menținere	Efecte secundare	Cale de eliminare
Clasa IA				
Chinidină sulfat		p.o.: 200-400 mg la 6 ore	Diaree, tinitus, prelungirea intervalului QT, hipotensiune arterială, trombocitopenie	Hepatică
Chinidină gluconat		p.o.: 324-628 mg la 8 ore		Hepatică
Procainamidă	i.v.: 15 mg/kg în 60 de minute	i.v.: 1-4 mg/min	Greață, sindrom lupoid, agranulocitoză, prelungirea intervalului QT	Renală și hepatică
		p.o.: 500-1000 mg la 4 ore		
Eliberare susținută		p.o. 1000-2500 mg la 12 ore		
Disopiramidă		p.o. 100-300 mg la 6-8 ore	Diminuarea contractilității miocardice, bloc AV, prelungirea intervalului QT, efecte anticolinergice	Renală și hepatică
Eliberare susținută		p.o.: 200-400 mg la 12 ore		
Clasa IB				
Lidocaină	i.v.: 1 mg/kg bolus, urmat de 0,5 mg/kg bolus la 8-10 minute până la un total de 3 mg/kg	i.v.: 1-4 mg/min	Confuzie, convulsii, stop respirator	Hepatică
Mexiletină		p.o.: 150-300 mg la 8-12 ore	Greață, tremor, tulburări ale mersului	Hepatică

Clasa IC				
Flecainidă		p.o.: 50-200 mg la 12 ore	Greață, exacerbarea aritmiei ventriculare, prelungirea intervalelor PR și QRS	Hepatică și renală
Propafenonă		p.o.: 150-300 mg la 8 ore		Hepatică
Clasa II				
Metoprolol	i.v. 5-10 mg la 5 minute x 3	p.o.: 25-100 mg la 6 ore	ICC, bradicardie, bloc AV, bronhospasm	Hepatică
Esmolol	i.v.: 500 μg/kg timp de 1 min	i.v. 50 (μg/kg)/minut		
Clasa III				
Amiodaronă	p.o. 800-1600 mg/zi x 1-2 săptămâni, apoi 400-600 mg/zi x 3 săptămâni	p.o.: 100-400 mg/zi	Tulburări tiroidiene, fibroză pulmonară, hepatită, coanoză	Hepatică
	i.v.: 150 mg în 10 minute	i.v.: 1 mg/min x 6 h, apoi 0,5 mg/min		
Ibutilidă	i.v. (≥ 60 kg): 1 mg în 10 minute; se poate repeta după 10 minute	–	Torsada vârfurilor, hipotensiune arterială, greață	Hepatică
Dofetilidă		p.o.: 125-500 μg x 2/zi	Torsada vârfurilor, cefalee, amețeli	Renală
Sotalol		p.o.: 80-160 mg la 12 ore	Oboseală, bradicardie, exacerbarea aritmiei ventriculare	Renală
Dronedaronă		p.o.: 400 mg la 12 ore	Bradicardie, bloc AV, prelungirea intervalului QT, agravarea insuficienței cardiace, tulburări GI	Hepatică

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 132-3 MEDICAMENTE ANTIARITMICE (CONTINUARE)

Medicament	Doza de încărcare	Doza de menținere	Efecte secundare	Cale de eliminare
Clasa IV				
Verapamil	i.v.: 2,5-10 mg în 3-5 min	i.v.: 2,5-10 mg/oră p.o.: 80-120 mg la 6-8 ore	Bloc AC, ICC, hipotensiune arterială, constipație	Hepatică
Diltiazem	i.v.: 0,25 mg/kg în 3-5 min (maxim 20 mg)	i.v.: 5-15 mg/oră p.o.: 30-60 mg la 6 ore		Hepatic
Altele				
Digoxin	i.v., p.o.: 0,75-1,5 mg în 24 de ore	i.v., p.o.: 0,125-0,25 mg/zi	Greață, bloc AV, aritmii supraventriculare și ventriculare	Renală
Adenozină	i.v.: 6 mg bolus rapid; apoi, dacă nu apare vreun efect, 12 mg bolus	–	Hipotensiune arterială tranzitorie sau asistolie atrială	–

medicamentos este confirmată prin monitorizare ECG (sau Holter), testul de stres şi, în circumstanţe speciale, prin studii electrofiziologice invazive.

Toate medicamentele antiaritmice au efecte secundare potenţial toxice, inclusiv provocarea de aritmii ventriculare, în special la pacienţii cu insuficienţă VS sau istoric de aritmii ventriculare susţinute. Prelungirea intervalului QT farmacologic indusă şi asocierea torsadei vârfurilor (Tabelul 132-1) sunt mai frecvente în cazul agenţilor aritmici din clasele IA şi III; medicamentul trebuie oprit dacă intervalul QTc (QT împărţit la rădăcina pătrată a intervalului RR) creşte peste 25%. Medicamentele antiaritmice nu se administrează pacienţilor cu aritmii ventriculare asimptomatice post-IM, deoarece creşte riscul de deces.

FIBRILAŢIA ATRIALĂ (FA) CRONICĂ Se evaluează cauza potenţială subiacentă (de exemplu, tireotoxicoza, stenoza mitrală, consumul excesiv de alcool, embolia pulmonară). Pacienţii cu risc de accident vascular cerebral (de exemplu, boală reumatică mitrală, antecedente de accident vascular cerebral sau ischemic tranzitor, hipertensiune arterială, diabet zaharat, insuficienţă cardiacă, vârstă peste 75 de ani, hipertrofie atrială stângă cu diametrul > 5,0 cm trebuie să primească tratament anticoagulant fie cu warfarină (INR 2,0-3,0), fie, pentru FA neasociată cu boală valvulară, antiaritmice mai noi, care nu necesită monitorizarea timpului de protrombină – de exemplu, dabigatran 150 mg x 2/zi [75 mg x 2/zi dacă clearence-ul creatininei (CrCl) este 35-50 mL/min; se evită dacă CrCl < 30] sau rivaroxaban 20 mg/zi la masa de seară (15 mg/zi la un CrCl de 15-50 mL/min; se evită dacă CrCl < 15]. Se foloseşte aspirina, 325 mg/zi la pacienţii fără aceşti factori de risc sau dacă există contraindicaţii pentru anticoagulare sistemică.

Frecvenţa ventriculară (60-80 bătăi/minut în repaus, < 100 bătăi/minut la efort uşor) se controlează cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem) sau digoxin.

Cardioversia (100-200 J) se ia în considerare după ≥ 3 săptămâni de tratament anticoagulant medicamentos sau imediat, dacă nu există semne de tromboză stângă la ecocardiografia transesofagiană, în special dacă apar simptome cauzate de controlul inadecvat al frecvenţei cardiace. Iniţierea administrării de agenţi antiaritmici din clasele IC, III sau IA înainte de electroconversie facilitează menţinerea ritmului sinusal după procedura efectuată cu succes. Antiaritmicele din clasa IC (tabelul 132-3) sunt de preferat la pacienţii fără semne de boală cardiacă structurală, iar cele din clasa III sunt recomandate în prezenţa insuficienţei ventriculare stângi sau a bolii coronariene (Fig. 132-2). Tratamentul anticoagulant trebuie continuat minimum 3 săptămâni după cardioversie.

Terapia ablativă prin cateterizare (izolarea venei pulmonare) se efectuează la pacienţii cu FA simptomatică recurentă, refractară la tratamentul farmacologic.

SINDROMUL DE PREEXCITAŢIE (WPW)

Conducerea între atrii şi ventricule se produce pe o cale accesorie. Pe ECG se evidenţiază intervalele PR scurte şi porţiunea iniţială a complexului QRS alungită (unda „delta") (Fig. 132-1 J). Tahiaritmiile asociate sunt de două tipuri:

- tahicardia cu complexe QRS înguste (conducere anterogradă prin nodul AV). Se tratează cu adenozină i.v. sau beta-blocante, verapamil sau diltiazem (Tabelul 132-2).

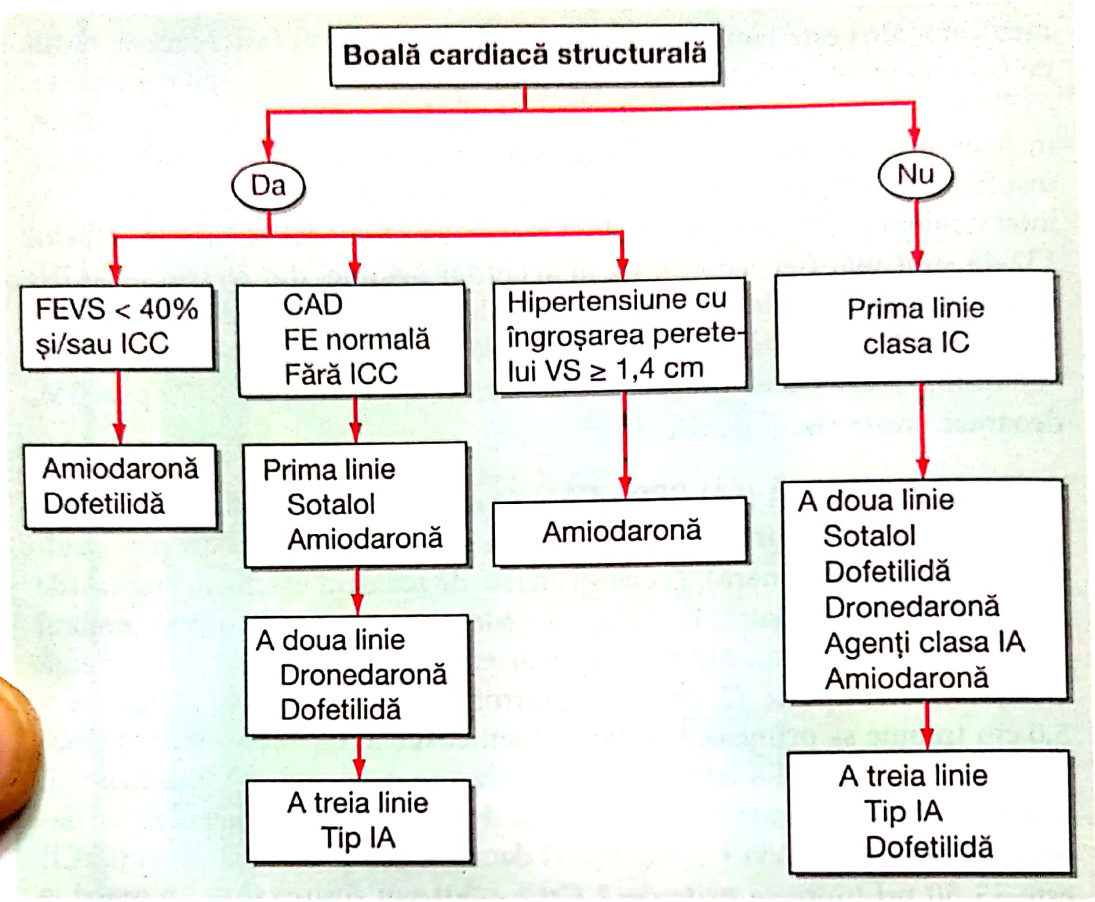


FIGURA 132-2 Recomandări pentru alegerea medicamentelor antiaritmice în cazul fibrilației atriale recurente. Vezi Tabelul 132-3 pentru definiția medicamentelor din clasa IA și IC. Un medicament care blochează nodul atrioventricular (beta-blocante, blocant al canalelor de calciu sau digoxin) trebuie asociat cu toți agenții antiaritmici din clasele IC și IA, ca și cu dofetilidă. FEVS, fracție de ejecție a VS; ICC, insuficiență cardiacă congestivă; CAD, boala coronariană; FE, fracție de ejecție.

- tahicardia cu complexe QRS largi (conducere anterogradă pe o cale accesorie); se poate asocia cu FA cu ritm ventricular foarte rapid (> 250/minut), care poate degenera în FV. Este indicată electroconversie imediată dacă pacientul este compromis hemodinamic; altfel, se tratează cu procainamidă sau ibutilidă i.v. (Tabelul 132-3), *nu* cu digoxin, beta-blocante sau verapamil.

Terapia ablativă prin cateterizare a căilor accesorii se ia în considerare pentru profilaxia pe termen lung.

Pentru mai multe informații, vezi Marchlinski F.: The Tachyarrhythmias, cap. 233, p. 1878, în HPIM-18.

CAPITOLUL 133

Insuficienţa cardiacă şi cordul pulmonar

INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Definiţie

Insuficienţa cardiacă (IC) este un sindrom clinic, caracterizat prin anomalii ale structurii şi/sau funcţiei cardiace care determină o constelaţie de simptome clinice (de exemplu, dispnee şi oboseală) şi semne (de exemplu, edeme şi raluri), spitalizări frecvente, diminuarea calităţii vieţii şi scăderea speranţei de viaţă. Este important să se identifice natura bolii cardiace subiacente şi factorii care precipită ICC.

Etiologia insuficienţei cardiace

Cauzele IC sunt: (1) afecţiunile care diminuează funcţia ventriculară sistolică şi fracţia de ejecţie (boală coronariană, hipertensiunea arterială, cardiomiopatia dilatativă, boala valvulară, boala cardiacă congenitală) şi (2) afecţiunile cu fracţie de ejecţie conservată (de exemplu, cardiomiopatia restrictivă, cardiomiopatia hipertrofică, fibroza, afecţiuni endomiocardice), numită frecvent insuficienţă diastolică.

Factorii precipitanţi acuţi

Aceştia sunt: (1) aport excesiv de Na^+, (2) noncomplianţa cu medicaţia pentru insuficienţa cardiacă, (3) IM acut (poate fi silenţios), (4) agravarea hipertensiunii arteriale, (5) aritmii acute, (6) infecţii şi/sau febră, (7) embolie pulmonară, (8) anemie, (9) tirotoxicoză, (10) sarcina, (11) miocardita acută sau endocardita infecţioasă şi (12) unele medicamente (de exemplu, antiinflamatoare nesteroidiene, verapamil).

Simptome

Simptomele sunt cauzate de perfuzia inadecvată a ţesuturilor periferice (oboseală, dispnee) şi de creşterea presiunilor de umplere intracardiace (ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, edeme periferice).

Examinare fizică

Evidenţiază: distensia venelor jugulare, prezenţa zgomotului cardiac trei, congestie pulmonară (raluri, matitate cu emfizem pleural), edeme periferice, hepatomegalie şi ascită. De asemenea, tahicardia sinusală este frecventă.

La pacienţii cu disfuncţie diastolică apare adesea zgomotul patru cardiac.

Investigaţii de laborator

Radiografia toracică poate evidenţia: cardiomegalie, redistribuirea vascularizaţiei pleurale, linii Kerley B, efuziune pleurală. Contracţia ventriculului stâng şi funcţia diastolică sunt evaluate cu ajutorul ecocardiografiei Doppler. În plus, ecocardiografia poate identifica bolile subiacente valvulare,

pericardice sau cardiace congenitale, ca şi anomaliile regionale de motilitate ale peretelui cardiac, caracteristici pentru boala coronariană. Măsurarea nivelului circulant al peptidei natriuretice de tip B (BNP) sau al pro-BNP N-terminală permite diferenţierea între cauzele cardiace şi cele pulmonare ale dispneei (mai crescute în primul caz).

Diagnostic diferențial

Boli pulmonare: bronşită cronică, emfizemul şi astmul bronşic (Capitolele 138 şi 140); evaluarea sputei şi a modificărilor radiografice, precum şi teste pulmonare funcţionale. *Alte cauze de edeme periferice*: boli hepatice, vene varicoase şi edemul ciclic – niciuna dintre aceste afecţiuni nu determină distensia venelor jugulare. Edemul din insuficienţa renală este însoţit de creşterea nivelului creatininei serice şi de modificări ale sumarului de urină (Cap. 42).

TRATAMENT Insuficiență cardiacă (vezi Fig. 133-1)

Obiectivul tratamentului constă în diminuarea simptomelor, ameliorarea incapacităţii şi prelungirea duratei de supravieţuire. În Tabelul 133-1 este redat tratamentul IC; este important de reţinut că inhibitorii ECA şi beta-blocantele sunt cele mai importante la pacienţii cu fracţie de ejecţie scăzută. Dacă au apărut simptome:

- *Controlul retenţiei de fluide*: (1) *limitarea aportului de sodiu* (eliminarea alimentelor sărate, de exemplu chipsuri de cartofi, supe conservate, bacon, adăugarea de sare la alimente); o restricţie severă (< 2 g NaCl/zi) se recomandă în caz de IC severă. Limitarea aportului hidric (< 1000 mL/zi) se recomandă în caz de hiponatremie. (2) *Diuretice*: *diureticelr de ansă*

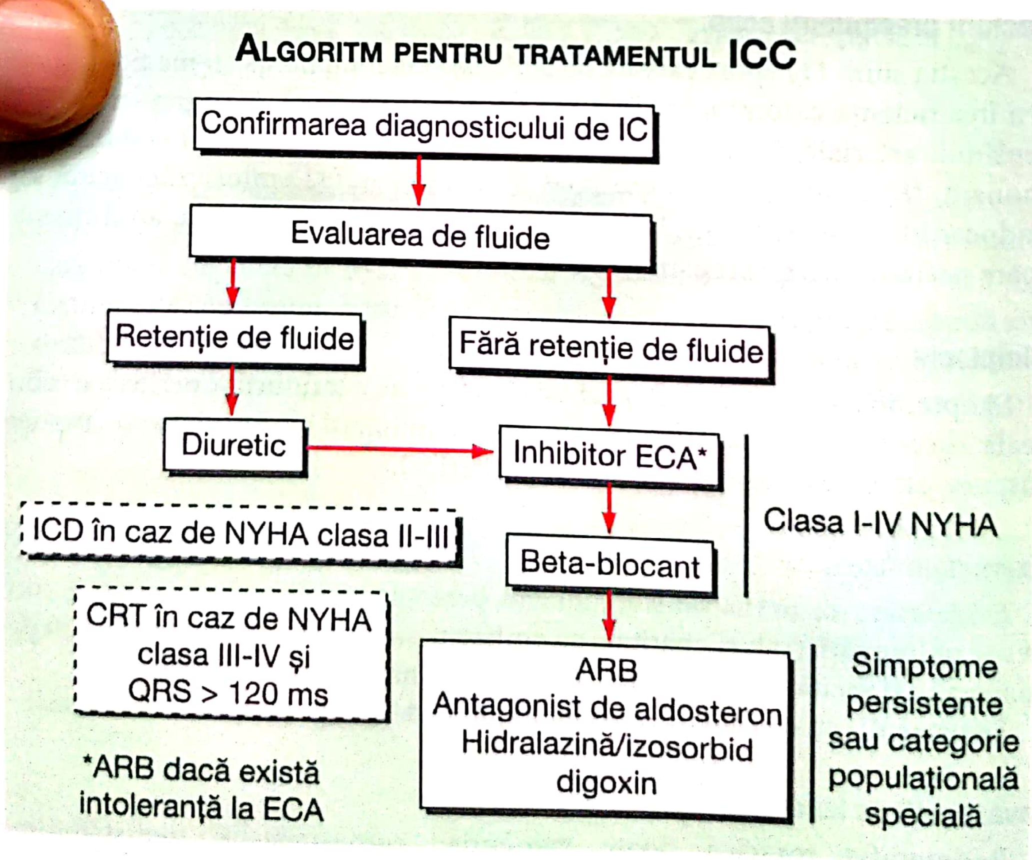


FIGURA 133-1 Algoritm de tratament pentru insuficiența cardiacă cronică cu reducerea fracției de ejecție.

TABELUL 133-1 TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE

1. Măsuri generale
   a. Limitarea aportului de sare
   b. Evitarea agenților antiaritmici în cazul aritmiilor asimptomatice
   c. Evitarea AINS
   d. Vaccinare antigripală și antipneumococică
2. Diuretice
   a. Se utilizează la pacienții cu supraîncărcare lichidiană pentru a normaliza presiunea în venele jugulare și a ameliora edemele
   b. Cântărirea zilnică a pacientului pentru ajustarea dozelor
   c. Pentru a evita rezistența la terapia diuretică, acestea se administrează i.v. sau se folosesc combinații de două diuretice
   d. Se administrează dopamină în doză scăzută pentru a îmbunătăți fluxul renal.
3. Inhibitori ECA sau blocante ale receptorilor pentru angiotensină
   a. La toți pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică sau insuficiență ventriculară stângă asimptomatică
   b. Contraindicații: K^+ seric > 5,5, insuficiență renală gravă (de exemplu, creatinină > 3 mg/dL), stenoză bilaterală de arteră renală, sarcină
4. Beta-blocante
   a. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă asimptomatică sau simptomatică și factori de ejecție < 40%, în combinație cu inhibitori ECA și diuretice
   b. Contraindicații: bronhospasm, bradicardie simptomatică sau bloc cardiac înalt, insuficiență cardiacă instabilă
5. Antagoniști ai aldosteronului
   a. Pentru pacienții cu insuficiență clasele III-IV și FE < 35%
   b. Sunt contraindicați dacă K^+ > 5,0 sau creatinina > 2,5 mg/dL.
6. Digitalice
   a. Pentru pacienții cu simptome persistente și insuficiență cardiacă sistolică (în special dacă este prezentă fibrilația atrială) se combină cu inhibitori ECA, diuretice, beta-blocante
7. Alte măsuri
   a. Se are în vedere combinarea hidralazinei cu nitrați orali dacă pacientul nu tolerează IECA/ARB.
   b. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă clasele III sau IV, FE a ventriculului stâng < 35% și QRS > 120 ms se ia în considerare resincronizarea ventriculară (pacemaker biventricular)
   c. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă clasele II-III și fracție de ejecție < 30-35% se ia în considerare implantarea unui defibrilator.

[de exemplu, furosemid sau torsemidă (Tabelul 133-2)] sunt mai puternice și, spre deosebire de diureticele tiazidice, rămân active când RFG este < 25 mL/min. Pentru creșterea efectului se folosesc combinații de diuretice tiazidice sau metolazonă cu diuretice de ansă.

Pacientul trebuie cântărit zilnic pe parcursul tratamentului, obiectivul fiind o scădere cu 1-1,5 kg/zi.

TABELUL 133-2 MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE (FE < 40%)

Medicament	Doza de inițiere	Doza maximă
Diuretice		
Furosemid	20-40 mg x 2-4/zi	400 mg/zi[a]
Torsemidă	10-20 mg x 2-4/zi	200 mg/zi[a]
Bumetanidă	0,5-1,0 mg x 2-4/zi	10 mg/zi[a]
Hidroclorotiazidă	25 mg x 4/zi	100 mg/zi[a]
Metolazonă	2,5-5,0 mg x 2-4/zi	20 mg/zi[a]
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei		
Captopril	6,25 mg x 3/zi	50 mg x 3/zi
Enalapril	2,5 mg x 2/zi	10 mg x 2/zi
Lisinopril	2,5-5,0 mg x 4/zi	20-35 mg x 4/zi
Ramipril	1,25-2,5 mg x 2/zi	2,5-5,0 mg x 2/zi
Trandolapril	0,5 mg x 4/zi	4 mg x 4/zi
Blocante ale receptorilor pentru angiotensină		
Valsartan	40 mg x 2/zi	160 mg x 2/zi
Candesartan	4 mg x 4/zi	32 mg x 4/zi
Irbesartan	75 mg x 4/zi	300 mg x 4/zi[b]
Losartan	12,5 mg x 4/zi	50 mg x 4/zi
Beta-blocante		
Carvedilol	3,125 mg x 2/zi	25-50 mg x 2/zi
Bisoprolol	1,25 mg x 4/zi	10 mg x 4/zi
Metoprolol succinat CR	12,5-25 mg x 4/zi	Doză țintă 200 mg x 4/zi
Terapii adiționale		
Spiranolactonă	12,5-25 mg x 4/zi	25-50 mg x 4/zi
Eplerenonă	25 mg x 4/zi	50 mg x 4/zi
Combinație de hidralazină/ izosorbid dinitrat	10-25 mg/10 mg x 3/zi	75 mg/40mg x 3/zi
Doză fixă de hidralazină/izosorbid dinitrat	37,5 mg/20 mg (o tabletă) x 3/zi	75 mg/40mg (2 tablete) x 3/zi
Digoxin	0,125 mg x 4/zi	≤ 0,375 mg /zi[b]

[a] Doza trebuie titrată până la reducerea simptomelor de congestie.
[b] Doza țintă nu este stabilită.

- *Inhibitori ECA* (Tabelul 133-2): sunt recomandați ca terapie standard inițială pentru IC. S-a dovedit că prelungesc viața pacienților cu IC simptomatică. De asemenea, inhibitorii ECA întârzie debutul IC la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă asimptomatică și scad mortalitatea dacă sunt administrați imediat după un IM acut. Inhibitorii ECA pot determina hipotensiune arterială la pacienții cu depleție de volum; de aceea tratamentul se începe cu doza cea mai mică (de exemplu, captopril 6,25 mg p.o. x 3/zi). La pacienții care nu tolerează inhibitorii ECA se recomandă folosirea blocantelor receptorilor angiotensinei (ARB) (de exemplu, din cauza

tusei sau a angioedemului). La persoanele care nu tolerează inhibitorii ECA din cauza hiperkaliemiei sau a insuficienței renale se pot administra hidralazină și un nitrat p.o.

- *Beta-blocantele* (Tabelul 133-2), administrate în doze care se cresc gradual, ameliorează simptomele și cresc speranța de viață la pacienții cu insuficiență cardiacă și FE < 40%. După ce pacientul este stabilizat cu inhibitori ECA și diuretic, se începe administrarea de beta-blocante cu doze mici, care se cresc treptat [de exemplu, carvedilol 3,125 mg x 2/zi, se dublează la 2 săptămâni dacă este tolerat până la maxim 25 mg x 2/zi (pentru o greutate < 85 kg) sau 50 mg x 2/zi (greutate > 85 kg)].
- Antagoniștii aldosteronului [*spironolactonă* sau *eplerenonă* (Tabelul 133-2]), combinați cu terapia standard la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, reduc mortalitatea. Proprietățile lor diuretice ameliorează simptomele și această terapie trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III/IV și FE a ventriculului stâng < 35%. Trebuie utilizați cu atenție în combinație cu inhibitorii ECA sau blocantele receptorilor angiotensinei (ARB), pentru a evita hipokaliemia.
- *Digoxinul* este recomandat la pacienții cu (1) disfuncție sistolică importantă (dilatație ventriculară stângă, FE scăzută, S_3) și (2) insuficiență cardiacă cu fibrilație atrială (FA) și frecvență ventriculară rapidă. Spre deosebire de inhibitorii ECA și beta-blocante, nu prelungește perioada de supraviețuire la pacienții cu insuficiență cardiacă, dar reduce perioada de spitalizare. Nu se recomandă în IC cauzată de boala pericardiacă, cardiomiopatie restrictivă sau stenoză mitrală (cu excepția cazurilor cu FA asociată). Este contraindicat în cardiomiopatia hipertrofică și la pacienții cu bloc de conducere AV.
  - Doza de digoxin (0,125-0,25 mg x 4/zi) depinde de vârstă, greutate și funcție renală, și poate fi ghidată în funcție de nivelul plasmatic al medicamentului (trebuie menținut sub 1,0 ng/mL).
  - *Intoxicația digitalică* poate fi precipitată de: hipokaliemie, hipoxemie, hipercalcemie, hipomagneziemie, hipertiroidie sau ischemia miocardică. Semnele timpurii de intoxicație digitalică sunt: anorexie, greață și letargie. *Toxicitatea cardiacă* include: extrasistole ventriculare și tahicardie sau fibrilație ventriculară; tahicardie atrială cu bloc; stop sinusal și bloc sinoatrial; bloc AV de toate gradele. Intoxicația digitalică *cronică* poate determina cașexie, vedere în „galben" sau stare de confuzie. La primul semn de intoxicație digitalică administrarea medicamentului trebuie oprită; concentrația serică de K^+ trebuie menținută între 4,0 și 5,0 mmol/L. Bradiaritmia și blocul AV răspund la administrarea de atropină (0,6 mg i.v.); în caz contrar poate fi necesară implantarea unui pacemaker temporar. Anticorpii antidigoxin apar în caz de supradozare masivă.
- Asocierea *hidralazină* (un vasodilatator cu administrare p.o. 10-75 mg x 3/zi) și *izosorbid dinitrat* (10-40 mg x 3/zi) este benefică în administrarea cronică la pacienții care nu tolerează inhibitorii ECA și ARB și, de asemenea, ca parte a terapiei standard (alături de beta-blocante și inhibitori ECA) la pacienții afro-americani cu insuficiență cardiacă clasa II-IV.
- La pacienții spitalizați, cu IC acută, terapia cu vasodilatatoare intravenoase (Tabelul 133-3) este adesea necesară. *Nitroprusiatul* este un vasodilatator mixt puternic, util pentru pacienții cu rezistență vasculară sistemică extrem de crescută. Se metabolizează la tiocianat, care este excretat prin rinichi. Pentru a evita intoxicația cu tiocianat (convulsii, status mintal

TABELUL 133-3 MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE ACUTE

Medicament	Doză de inițiere	Doză maximă
Vasodilatatoare		
Nitroglicerină	20 μg/min	40-400 μg/min
Nitroprusiat	10μg/min	30-350 μg/min
Nesiritidă	2 μg/kg bolus	0,01-0,03 (μg/kg)/min[a]
Inotrope		
Dobutamină	1-2 (μg/kg)/min	2-10 (μg/kg)/min[b]
Milrinonă	50 μg/kg bolus	0,1-0,75 (μg/kg)/min[b]
Dopamină	1-2 (μg/kg)/min	2-4 (μg/kg)/min[b]
Levosimendan	12 μg/kg bolus	0,1-0,2 (μg/kg)/min[c]
Vasoconstrictoare		
Dopamină pentru hipotensiune	5 (μg/kg)/min	5-15 (μg/kg)/min
Epinefrină	0,5 (μg/kg)/min	50 (μg/kg)/min
Fenilefrină	0,3(μg/kg)/min	3 (μg/kg)/min
Vasopresină	0,05 unități/min	0,1-0,4 unități/min

[a] De obicei < 4 (μg/kg)/min
[b] Inotropele au și proprietăți vasodilatatoare
[c] Aprobat în afara Statelor Unite pentru tratamentul insuficienței cardiace acute.

alterat, greață) se monitorizează nivelul seric al acestuia la pacienții cu disfuncție renală sau în caz de administrare prelungită (> 2 zile). *Nesiritida*, o formă purificată de peptidă natriuretică cerebrală (BNP), administrată i.v., este un vasodilatator scade presiunea capilară pulmonară blocată și dispneea la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată brusc. Trebuie folosită doar la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară.

- Agenții inotropi i.v. (vezi Tabelul 133-3) se administrează la pacienții spitalizați pentru simptome refractare sau exacerbarea bruscă a IC, cu scopul de a crește debitul cardiac. Sunt contraindicați în cardiomiopatia hipertrofică. *Dobutamina* crește debitul cardiac fără vasoconstricție periferică semnificativă sau tahicardie. *Dopamina* în doză scăzută [1-5 (μg/kg)/min] facilitează diureza; în doză crescută [5-10 (μg/kg)/min] predomină efectul inotrop pozitiv; vasoconstricția periferică este mai mare la o doză > 10 (μg/kg)/min. *Milrinona* [0,1-0,75 (μg/kg)/min după o doză de încărcare de 50 μg/kg] este un vasodilatator și agent inotrop pozitiv nonsimpatic. Aceste vasodilatatoare și agenți inotropi descriși mai sus pot fi folosiți împreună pentru efect cumulat.
- Abordarea inițială pentru tratamentul insuficienței cardiace acute decompensate se bazează pe profilul hemodinamic al pacientului (Fig. 133-2), prin realizarea examenului clinic și, dacă este necesar, prin monitorizare hemodinamică invazivă.
  - *Profilul A „Cald și uscat"*: simptomele sunt cauzate de alte boli decât insuficiența cardiacă (de exemplu, ischemia acută). Se tratează boala subiacentă.

		Presiune de umplere VS crescută?	
		Da	Nu
↓ DC? ↑ RVS?	Nu	Profil A „Cald și uscat“	Profil B „Cald și umed“
	Da	Profil L „Rece și uscat“	Profil C „Rece și umed“

FIGURA 133-2 Profilurile hemodinamice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută. DC, debit cardiac; VS, ventricul stâng; RVS, rezistență vasculară sistemică. *(Adaptat după Grady et al.: Circulation 102:2443, 2000)*

- *Profil B „Cald și umed“*: tratament cu diuretice și vasodilatatoare.
- *Profil C „Rece și umed“*: tratament cu vasodilatatoare i.v. și agenți inotropi.
- *Profil L „Rece și uscat“*: dacă presiunea de umplere a VS este scăzută (PCW < 12 mmHg) se ia în considerare o încercare de încărcare lichidiană.

- Se ia în considerare implantarea unui defibrilator (ICD) profilactic pentru insuficiența cardiacă cronică clasele II-III și fracție de ejecție VS < 30-35%. Pacienții cu fracție de ejecție VS < 35%, insuficiență cardiacă refractară (clasele II-IV NYHA) și QRS > 120 ms sunt candidați pentru stimulare biventriculară (terapie de resincronizare cardiacă), tipic în combinație cu un ICD. Pacienții cu boală severă și supraviețuire așteptată < 6 luni, care îndeplinesc criterii stricte, pot beneficia de un dispozitiv de asistare ventriculară sau transplant cardiac.
- Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă predominant diastolică constă în restricția de sodiu și diuretice. Beta-blocantele și inhibitorii ECA pot aduce beneficii în activarea neurohormonală.

CORDUL PULMONAR

Se definește ca dilatație a ventriculului drept (VD) apărută din cauza unor boli pulmonare *primare*; duce la hipertrofie a VD și, în final, la insuficiență de VD. Etiologia include:

- *boli ale parenchimului pulmonar sau ale căilor aeriene* care determină vasoconstricție hipoxemică: boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), boli pulmonare interstițiale, bronșiectazie, fibroză chistică (Cap. 140 și 143).
- *Afecțiuni care produc ocluzia patului vascular pulmonar*: tromboembolie pulmonară recurentă, hipertensiune pulmonară (Cap. 136), vasculite, siclemie.
- *Ventilație mecanică inadecvată (hipoventilație cronică)*: cifoscolioză, afecțiuni neuromusculare, obezitate morbidă, apnee de somn (Cap. 146).

Simptome

Simptomele cordului pulmonar sunt determinate de boala subiacentă, dar includ: dispnee, tuse, oboseală și producerea de spută (în afecțiunile parenchimatoase).

Examinare fizică

Evidențiază: tahipnee, impuls VD parasternal stâng, P_2 puternic, S_4 pe partea dreaptă, cianoză; degetele hipocratice sunt o manifestare tardivă. Dacă apare insuficiența VD apar: presiune venoasă jugulară crescută, hepatomegalie cu ascită și edeme ale extremităților inferioare; un suflu de insuficiență tricuspidiană (Cap. 119) este frecvent.

Electrocardiograma

Evidențiază hipertrofie VD și dilatație atrială dreaptă (Cap. 120); tahiaritmiile sunt frecvente.

Studii radiologice

Radiografia toracică arată mărirea VD și a arterei pulmonare; dacă este prezentă hipertensiunea arterială pulmonară, apare dilatația ramurilor arterei pulmonare. CT toracică identifică emfizemul, boala pulmonară interstițială și embolia pulmonară acută; scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie este o metodă mai de încredere în diagnosticul tromboembolismului cronic.

Testele funcționale pulmonare și dozarea gazelor arteriale sanguine caracterizează boala pulmonară intrinsecă.

Ecocardiografia

Este utilă pentru evidențierea hipertrofiei VD; funcția VS este în general normală. Presiunea sistolică a VD poate fi estimată prin măsurarea Doppler a fluxului de regurgitare tricuspidiană. RMN este eficace pentru aprecierea volumului și a grosimii peretelui VD la pacienții cu plămânii destinși de aer.

Cateterizarea cardiacă dreaptă

Poate confirma prezența hipertensiunii pulmonare și exclude din etiologie insuficiența ventriculară stângă.

TRATAMENT Cordul pulmonar

Obiectivul tratamentului este ameliorarea bolii pulmonare subiacente și acesta include: bronhodilatatoare, antibiotice, administrarea de oxigen și ventilație mecanică neinvazivă. La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, tratamentul vasodilatator pulmonar poate fi benefic pentru a reduce supraîncărcarea VD (Cap. 136). Vezi Capitolul 142 pentru tratamentul specific al emboliei pulmonare.

Dacă este prezentă insuficiența VD, aceasta se tratează la fel ca în insuficiența cardiacă: restricție de sodiu și diuretice; digoxinul are beneficii incerte și trebuie administrat cu prudență (toxicitate crescută din cauza hipoxemiei, hipercapniei, acidozei). Și diureticele de ansă trebuie administrate cu prudență, pentru a preveni alcaloza metabolică semnificativă.

Pentru mai multe informații, vezi Mann D. L., Chakinala M.; Heart Failure and Cor Pulmonale, Cap. 234, p. 1901, în HPIM-18.

CAPITOLUL 134
Afecțiunile aortei

ANEVRISMELE AORTICE

Anevrismul aortic este o dilataţie patologică la nivelul aortei toracice sau abdominale; la nivelul aortei ascendente, cel mai frecvent este secundar necrozei chistice a mediei (de exemplu, familială, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos tip IV); anevrismele aortei descendente toracice şi ale aortei abdominale sunt primar aterosclerotice. Cauze rare de anevrism sunt: infecțiile (sifilis, tuberculoză, micoze) şi vasculitele (de exemplu, arterita Takayasu, arterita cu celule gigantice).

Anamneză

Anevrismul poate fi silenţios clinic; anevrismul toracic poate determina durere toracică difuză, disfagie, răgușeală, hemoptizie, tuse uscată, iar cel abdominal produce durere abdominală sau tromboemboli în extremitățile inferioare.

Examinare fizică

Anevrismele abdominale sunt adesea palpabile, în mod tipic în zona preombilicală. Pacienţii cu anevrism de aortă ascendentă pot prezenta manifestările sindromului Marfan (Cap. 363, HPIM-18).

Teste de laborator

Un anevrism al aortei toracice poate fi suspicionat de aspectul decelat pe o radiografie toracică (lărgirea siluetei aortice) şi confirmat prin *ecocardiografie, CT cu substanță de contrast* sau *RMN*. Anevrismul aortei abdominale este confirmat prin *radiografie abdominală* (contur calcificat), *ecografie, CT, RMN* sau *aortografie cu substanță de contrast*. Dacă există suspiciune clinică de anevrism, se efectuează un test serologic pentru sifilis, în special dacă există un contur subţire calcifiat.

TRATAMENT Anevrismul aortic

Controlul farmacologic al hipertensiunii arteriale (Cap. 126) este esenţial; de obicei, se face cu beta-blocante. Studiile preliminare sugerează că inhibiția sistemului renină-angiotensină [de exemplu, cu losartan (ARB) reduce dilataţia aortei în sindromul Marfan prin blocarea semnalizării TGF-β]. Rezecţia chirurgicală se recomandă în cazul anevrismelor de mari dimensiuni (anevrism al aortei toracice ascendente > 5,5-6 cm, al aortei toracice descendente > 6,5-7,0 cm sau al aortei abdominale > 5,5 cm), al durerii persistente în pofida controlului tensiunii arteriale sau în cazul unei expansiuni rapide. În cazul pacienţilor cu sindrom Marfan sau cu bicuspidie aortică, recomandarea de intervenţie chirurgicală devine valabilă pentru anevrismele de aortă toracică cu diametrul > 5 cm. Pentru anumiţi pacienţi cu anevrism de aortă toracică descendentă sau abdominală, o abordare mai puţin invazivă este repararea endovasculară, .

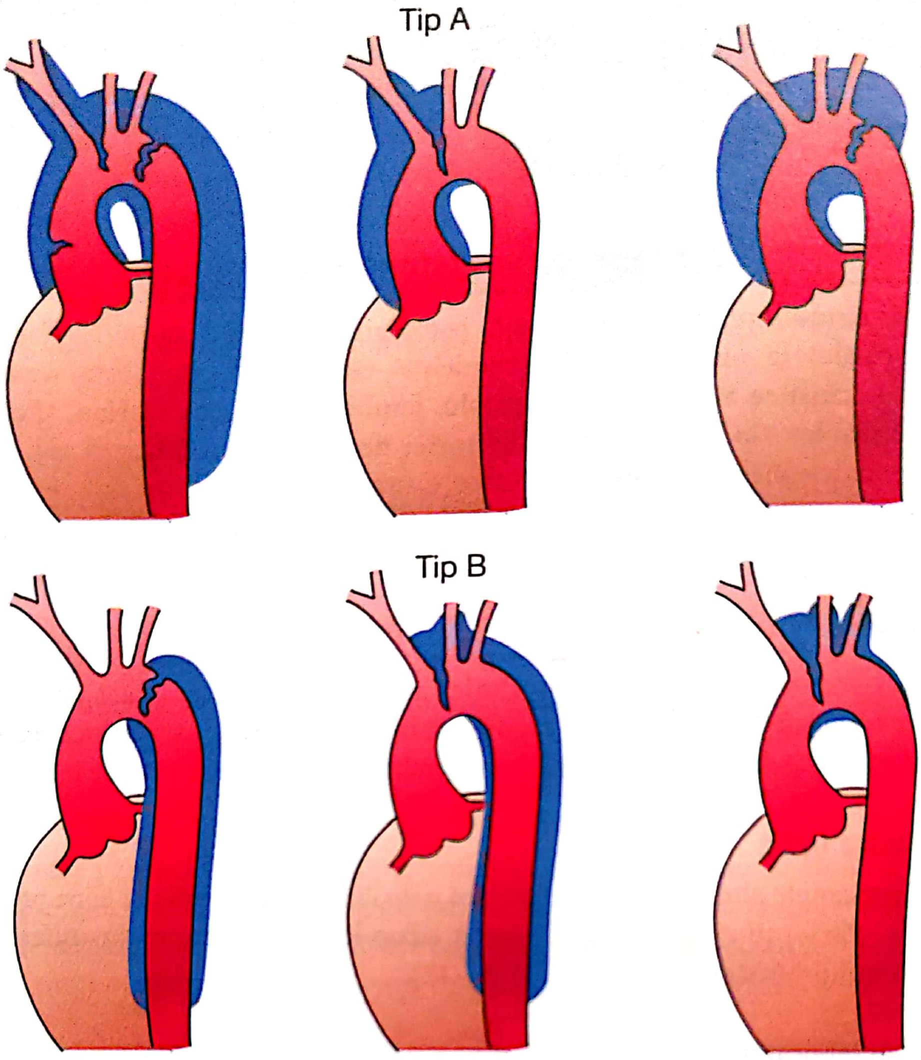


FIGURA 134-1 Clasificarea disecțiilor de aortă. Clasificarea Stanford: imaginile de sus ilustrează disecțiile tip A care implică aorta ascendentă indiferent de locul leziunii intimale și extensia distală; disecțiile de tip B (imaginile de jos) afectează crosa aortei și/sau aorta descendentă, fără implicarea aortei ascendente. Clasificarea DeBakey: disecția tip I cuprinde aorta ascendentă și aorta descendentă (stânga-sus); cea de tip II este limitată la aorta ascendentă sau crosa aortei, fără a afecta aorta descendentă (centru-sus și dreapta-sus); iar disecția de tip III implică numai aorta descendentă (stânga-jos). [După D. C. Miller, în R. M. Doroghazi, E. E. Slater (eds.), *Aortic Dissection*, New York, McGraw-Hill, 1983].

DISECȚIA DE AORTĂ (FIG. 134-1)

Este o afecțiune extrem de gravă cauzată de o ruptură a intimei, cu hemoragie în peretele aortei; se poate produce la nivelul aortei ascendente (tip II), la nivelul aortei descendente (tip III) sau la nivelul ambelor (tip I). O altă clasificare include: tipul A (disecția care implică aorta ascendentă) și tipul B (disecția care implică aorta descendentă). Implicarea aortei ascendente este cea mai gravă. Variantele sindroamelor aortice acute includ hematomul intramural fără pliu intimal și ulcerația aterosclerotică acută.

Etiologie

Disecția aortei ascendente este asociată cu hipertensiunea arterială, necroza chistică a mediei, sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos; disecția aortei descendente este cauzată de ateroscleroză sau hipertensiunea arterială. Incidența este crescută la pacienții cu coarctație de aortă, bicuspidie valvulară și rareori apare în trimestrul al treilea de sarcină.

Simptome

Debutează clinic prin apariția bruscă a dureriicu caracter lancinat localizate în partea anterioară sau posterioară a toracelui; poate migra odată cu propagarea disecției. Alte simptome pot fi determinate de obstrucția ramurilor aortei (IM, accident vascular cerebral). Pot apărea dispnee (insuficiență aortică acută) sau simptome produse de debitul cardiac scăzut din cauza tamponadei cardiace (disecție în sacul pericardic).

Examinarea fizică

Tahicardia sinusală este frecventă; în caz de tamponadă cardiacă, apar hipotensiune arterială, puls paradoxal și frecătură pericardică. De asemenea, pot fi prezente: asimetria pulsurilor carotidiene sau brahiale, insuficiența aortică și anomaliile neurologice asociate cu întreruperea fluxului arterial carotidian.

Teste de laborator

Radiografia toracică evidențiază lărgirea mediastinului; disecția este confirmată prin *CT*, *RMN* sau *ecocardiografie transesofagiană*. Aortografia este rareori necesară, deoarece sensibilitatea tehnicilor neinvazive este > 90%.

TRATAMENT Disecția de aortă

Reducerea contractilității cardiace și a hipertensiunii arteriale pentru a menține presiunea arterială sistolică între 100 și 120 mmHg se realizează cu medicamente administrate i.v. (Tabelul 134-1), (de exemplu, nitroprusiat de sodiu și un beta-blocant, metoprolol, labetolol sau esmolol, cu scopul de a obține o frecvență cardiacă în jur de 60 de bătăi/minut), urmate de terapie orală. Dacă beta-blocantele sunt contraindicate, se pot administra verapamil sau diltiazem i.v. (Tabelul 132-3). Administrarea vasodilatatoarelor directe (de exemplu, hidralazină) este contraindicată, deoarece pot crește stresul mecanic vascular. În cazul disecției de aortă ascendentă (tip A) se recomandă repararea chirurgicală în urgență sau, la pacienții care pot fi stabilizați cu tratament medicamentos, semielectivă. Disecțiile de aortă descendentă sunt stabilizate medical (menținerea presiunii sistolice între 110 și 120 mmHg) cu medicamente antihipertensive orale (în special beta-blocante); repararea chirurgicală nu este indicată decât în cazurile cu durere persistentă sau în care se observă progresia disecției (prin RMN sau CT efectuate la 6-12 luni).

TABELUL 134-1 TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL DISECȚIEI DE AORTĂ

Medicament	Doză
Nitroprusiat de sodiu	20-400 μg/min i.v.
plus un beta-blocant:	
Propranolol *sau*	0,5 mg i.v.; apoi 1 mg la 5 minute, până la un total de 0,15 mg/kg
Esmolol *sau*	500 μg/kg i.v. într-un minut; apoi 50-200 (μg/kg)/min
Labetolol	20 mg i.v. în 2 minute; apoi 40-80 mg la 10-15 minute până la maxim 300 mg

ALTE AFECȚIUNI ALE AORTEI

Boala ocluzivă aterosclerotică a aortei abdominale

Este în mod particular frecventă în prezența diabetului zaharat sau a fumatului. Simptomele includ: claudicația regiunilor gluteale și ale coapselor, precum și impotența (sindromul Leriche); de asemenea, se observă absența bilaterală a pulsurilor femurale și a celorlalte pulsuri distale. Diagnosticul se stabilește cu ajutorul unor metode neinvazive de investigare, cum ar fi măsurarea presiunii la membrele inferioare și analiza Doppler a vitezei circulației sangvine, și este confirmat prin RMN, CT sau aortografie. Tratamentul endovascular (prin cateterizare) sau chirurgical (bypass aortico-femural) este indicat la pacienții simptomatici.

Arterita Takayasu („boala fără puls")

Această boală afectează aorta și ramurile mari, prevalența maximă fiind la femeile tinere. Se manifestă prin scăderea în greutate, febră și transpirații nocturne. Simptomele localizate sunt determinate de ocluzia ramurilor aortei (ischemie cerebrală, claudicație și absența pulsului la membrele superioare). Viteza de sedimentare a hematiilor și nivelul proteinei C sunt crescute. Pot fi obținute beneficii prin administrarea de glucocorticoizi și agenți imunosupresivi.

Pentru mai multe informații, vezi Creager M. A., Loscalzo J.: Diseases of the Aorta, cap. 248, p. 2060, în HPIM-18.

CAPITOLUL 135
Bolile vasculare ale extremităților

Sunt afecțiuni ocluzive sau inflamatorii care implică arterele, venele sau vasele limfatice periferice.

BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

Anamneză

Claudicația intermitentă este o durere cu caracter de crampă, care apare în timpul efortului și se ameliorează în repaus. La pacienții cu afectare aorto-iliacă, disconfortul este localizat la nivelul regiunii gluteale, al șoldului și al coapsei, în timp ce la cei cu afectare femuro-poplitee claudicația afectează gamba. Pacienții cu afectare aterosclerotică ocluzivă severă prezintă durere în repaus; pot apărea ulcerații dureroase la nivelul picioarelor (la pacienții diabetici, uneori nu apare durerea).

Examinare fizică

Semnele fizice sunt: determinarea pulsurilor periferice (indicele gleznă: braț $< 1,0$ și $< 0,5$ în caz de ischemie severă; paloarea de la ridicarea picioarelor și înroșirea tegumentară la coborârea acestora. Pot fi prezente ulcere ischemice sau cangrena.

Examen de laborator

Măsurarea presiunii segmentare și ecografia Doppler a pulsurilor periferice înainte și în timpul efortului localizează stenoza; angiografia prin rezonanță magnetică nucleară, angiografia prin tomografie computerizată (CTA) sau arteriografia convențională sunt indicate când se intenționează efectuarea revascularizării mecanice (chirurgical sau percutanat).

TRATAMENT Arterioscleroza

Majoritatea pacienţilor pot fi trataţi medical prin: program zilnic de exerciţii fizice, îngrijire atentă a picioarelor (în special la pacienţii diabetici), tratamentul hipercolesterolemiei și debridarea locală a ulcerațiilor. Renunţarea la fumat este esenţială. Tratamentul antiplachetar este indicat pentru ameliorarea prognosticului cardiovascular. Unii pacienți, dar nu toți, raportează ameliorarea simptomelor cu tratament medicamentos (cilostazol sau pentoxifilină). În cazul pacienților cu claudicație severă, durere în repaus sau cangrenă, se recomandă revascularizarea (chirurgie reconstructivă arterială sau angioplastie transluminală precutanată (plasarea de stent).

ALTE BOLI CARE AFECTEAZĂ FLUXUL ARTERIAL PERIFERIC

Ocluzia arterială acută

Sursele cele mai frecvente de emboli arteriali sau vegetaţii sunt cordul și aorta; mai rar, ocluzia arterială acută poate fi produsă în mod paradoxal de un tromb venos printr-un şunt intracardiac dreapta-stânga.

Anamneză

Debut brusc al durerii sau al paresteziilor într-o extremitate, în absența unui istoric anterior de claudicaţie.

Examinare fizică

Evidenţiază puls absent, paloare și scăderea temperaturii extremității afectate distal de ocluzie. Leziunea este identificată prin angiografie.

TRATAMENT Embolia arterială

Constă în administrarea i.v. de heparină pentru a preveni creşterea și propagarea trombului. În cazul ischemiei severe acute se recomandă intervenţie imediată de embolectomie endovasculară sau chirurgicală. Tratamentul trombolitic (de exemplu, activator tisular al plasminogenului, reteplază sau tenecteplază) este adeseori eficace dacă ocluzia arterială acută este cauzată de un tromb format pe un vas aterosclerotic sau pe o grefă de bypass arterial.

Ateroembolia

Reprezintă o subcategorie a ocluziei arteriale acute, caracterizată prin mobilizarea de multiple mici depozite de fibrină, plachete și colesterol de la nivelul leziunilor aterosclerotice sau al zonelor anevrismelor proximale; în mod tipic apare după proceduri intraarteriale. În funcție de localizare, poate determina accident vascular cerebral, insuficiență renală sau durere și sensibilitate în țesutul afectat de embolie. Ocluzia vaselor degetelor conduce la apariția sindromului „degetului albastru" care poate progresa către necroză și cangrenă. Tratamentul este de susținere; pentru episoadele repetate de ateroembolie se recomandă intervenție chirurgicală, pentru a extirpa sau şunta vasul aterosclerotic sau anevrismul.

TABELUL 135-1 Clasificarea fenomenului Raynaud

Fenomen Raynaud primar sau idiopatic: boala Raynaud
Fenomen Raynaud secundar
Boli vasculare de colagen: sclerodermie, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, dermatomiozită, polimiozită
Boli arteriale ocluzive: ateroscleroză a extremităților, tromboangeită obliterantă, ocluzie arterială acută, sindrom de compresie a aperturii toracice
Hipertensiune pulmonară
Boli neurologice: afecțiuni ale discurilor intervertebrale, siringomielie, tumori ale măduvei spinării, accidente vasculare cerebrale, poliomielită, sindrom de tunel carpian
Discrazii sangvine: aglutinine la rece, crioglobulinemie, criofibrinogenemie, boli mieloproliferative, macroglobulinemia Waldenström
Traumatisme: leziuni cauzate de vibrații, sindromul lucrătorului cu ciocanul pneumatic, șocuri electrice, leziuni produse de frig, afecțiuni cauzate de dactilografiere sau de cântatul la pian
Medicamente: derivați de ergotamină, metisergid, blocante ale receptorilor beta-adrenergici, bleomicină, vinblastină, cisplatin

Afecțiuni vasospastice

Se manifestă prin fenomenul Raynaud, în care expunerea la rece determină răspunsul de colorație trifazic: paloarea digitală, urmată de cianoză și apoi eritem. De obicei, este o afecțiune benignă. Totuși, se suspicionează o cauză subiacentă (Tabelul 135-1) dacă apare necroză tisulară, dacă afectarea este unilaterală sau dacă apare după vârsta de 50 de ani.

TRATAMENT Afecțiuni vasospastice

Protejarea extremităților împotriva frigului. Fumatul este interzis. Se pot administra blocante dihidropiridinice (de exemplu, nifedipină XL 30-90 mg p.o. x 4/zi) sau antagoniști α_1-adrenergici (de exemplu, prazosin 1-5 mg x 3/zi).

Tromboangeita obliterantă (boala Buerger)

Este întâlnită de obicei la bărbații tineri, mari fumători. Afectează atât membrele superioare, cât și pe cele inferioare; se caracterizează printr-o reacție inflamatorie nonaterosclerotică a arterelor și a venelor mici, care evoluează către tromboflebită superficială și obstrucție arterială cu ulcerații sau cangrenă a degetelor. Arteriografia evidențiază leziuni segmentare de stenoză cu contur neted la nivelul vaselor distale, adeseori fără boală aterosclerotică proximală. Renunțarea la fumat este obligatorie.

AFECȚIUNI VENOASE

Tromboflebita superficială

Este o afecțiune benignă caracterizată prin eritem, sensibilitate și edeme de-a lungul venei afectate. Tratamentul este conservator: aplicare locală de comprese calde, piciorul afectat menținut ridicat și medicamente antiinflamatoare (aspirină). Unele afecțiuni mai severe, ca celulita sau limfangita, pot avea manifestări

TABELUL 135-2 BOLI ASOCIATE CU RISC CRESCUT DE APARIŢIE A TROMBOZEI VENOASE

Intervenţii chirurgicale: proceduri ortopedice, toracice, abdominale sau genitourinare
Neoplasme: pancreas, plămân, ovar, testicul, tract urinar, sân, stomac
Traumatisme: fracturi ale coloanei vertebrale, pelvisului, femurului, tibiei
Imobilizare: IM acut, ICC, accident vascular cerebral, convalescenţă postoperatorie
Sarcină: Expunere la estrogen: tratament de substituţie sau contracepţie
Stări de hipercoagulabilitate: rezistenţă la proteina C activată, mutaţie 20210A pentru protrombină, deficienţă de antitrombină III, proteină C sau proteină S, disfibrinogenemie, boli mieloproliferative, anticorpi antifosfolipidici, coagulare intravasculară diseminată
Venulite: tromboangeită obliterantă, boala Behçet, homocistinurie
Antecedente de tromboză venoasă profundă

asemănătoare, dar se asociază cu febră, frison, limfadenopatie şi striuri superficiale de culoare roşie de-a lungul vasului limfatic inflamat.

Tromboză venoasă profundă

Este o afecţiune mai gravă, care poate duce la embolie pulmonară (Cap. 142). Este mai frecventă la pacienţii imobilizaţi la pat, la cei cu boli cronice debilitante şi neoplasme (Tabelul 135-2).

Anamneză

Se relevă prezenţa durerii sau a disconfortului la nivelul gambei sau al coapsei, de obicei unilaterală; poate fi asimptomatică, embolia pulmonară fiind primul semn.

Examinare fizică

Adeseori este normală; uneori poate fi prezent edemul sau sensibilitatea la palpare profundă, de-a lungul venei afectate.

Examene de laborator

Testarea D-dimer este sensibilă, dacă nu specifică pentru diagnostic. Mai utilă pentru punerea diagnosticului este ecografia Doppler [mai sensibilă pentru TVP proximală, mai puţin sensibilă pentru TVP a gambei]. Venografia este rareori recomandată. RMN-ul poate fi util pentru diagnosticul TVP proximale, al TVP la nivelul venelor pelviene sau al venei cave superioare sau inferioare.

TRATAMENT Afecţiuni venoase

Tratamentul indicat este cel anticoagulant sistemic cu heparină [5000-10 000 U în bolus, apoi perfuzie continuă cu menţinerea TTPa la 2 x normal (sau se utilizează o normogramă: 80 U/kg în bolus, urmat de o perfuzie iniţială cu 18 (U/kg)/oră)] sau cu heparină cu greutate moleculară mică (LMWH) (de exemplu, enoxaparina 1 mg/kg s.c. x 2/zi), urmat de warfarină p.o. (se suprapune cu heparina cel puţin 4-5 zile şi se continuă cel puţin 3 luni dacă este implicată o venă profundă proximală). Doza de warfarină se ajustează pentru a menţine INR 2,0-3,0.

TVP poate fi prevenită prin mobilizare precoce după o intervenție chirurgicală sau administrare de doze mici de heparină nefracționată la pacienții imobilizați o perioadă îndelungată la pat (5000 U s.c. x 2-3/zi) sau LMWH (de exemplu, enoxaparina 40 mg s.c. zilnic); de asemenea, se recomandă folosirea de dispozitive de compresie pneumatică intermitentă. După o intervenție chirurgicală la nivelul genunchiului sau al șoldului se recomandă warfarina (INR 2,0-3,0). LMWH sunt, de asemenea, eficiente în prevenirea TVP după o intervenție chirurgicală sau ortopedică.

Insuficiența venoasă cronică

Poate fi consecința TVP sau a insuficienței valvulare venoase și se manifestă prin dureri surde cronice care se agravează după ortostatism prelungit, edeme și varice venoase superficiale. Examenul clinic arată eritem, dermatită, hiperpigmentare și celulită recurentă; în vecinătatea maleolelor medială și laterală pot apărea ulcerații cutanate. Tratamentul include ciorapi care realizează compresie progresivă și ridicarea frecventă a piciorului afectat.

LIMFEDEMUL

Limfedemul se manifestă prin edem nedureros cronic, de obicei localizat la nivelul extremităților inferioare; poate fi primar (ereditar) sau secundar, cauzat de obstrucția sau lezarea canalelor limfatice normale (de exemplu, limfangită recurentă, tumori, filarioză).

Examinare fizică

În stadiile timpurii se evidențiază edem important, care lasă godeu; în fazele cronice, membrul devine indurat și *nu* mai lasă godeu. Limfedemul trebuie diferențiat de insuficiența *venoasă* cronică, ce se caracterizează prin hiperpigmentare, dermatită de stază și dilatații variceale superficiale.

Examene de laborator

Pentru a identifica leziunile obstructive se efectuează ecografie, CT sau RMN abdominal și pelvian. Limfangiografia sau limfoscintigrafia (se recomandă rareori) se efectuează pentru a confirma diagnosticul. Dacă edemul este *unilateral*, diagnosticul diferențial cu TVP se face prin studii venoase neinvazive (vezi mai sus).

TRATAMENT Limfedem

(1) Îngrijirea meticuloasă a picioarelor pentru a preveni apariția infecției, (2) ridicarea frecventă a membrului afectat, (3) folosirea de ciorapi cu efect compresiv progresiv și/sau dispozitive de compresie pneumatică. Diureticele sunt *contraindicate* pentru a preveni depleția volumului intravascular.

Pentru mai multe informații, vezi Creager M. A., Loscalzo J.: Vascular Diseases of the Extremities, cap. 249, p. 2066, în HPIM-18.

CAPITOLUL 136

Hipertensiunea pulmonară

Definiție

Hipertensiunea pulmonară reprezintă creșterea anormală a presiunii în artera pulmonară, cauzată de afecțiuni parenchimatoase sau vasculare pulmonare, de creșterea presiunilor de umplere la nivelul cordului stâng sau de o combinație a acestor factori. În Tabelul 136-1 sunt listate cauzele de hipertensiune pulmonară.

Simptome

Acestea sunt: dispnee de efort, oboseală, durere anginoasă (din cauza ischemiei VD), sincopă și edem periferic.

TABELUL 136-1 CATEGORII DE HIPERTENSIUNE PULMONARĂ

1. Hipertensiune arterială pulmonară
Idiopatică
Boli vasculare de colagen (de exemplu, sindromul CREST, sclerodermie, LES, AR)
Șunturi congenitale între circulația sistemică și pulmonară (de exemplu, defect septal ventricular, canal arterial persistent, defect septal atrial)
Hipertensiune portală
Infecție cu HIV
Medicamente sau toxine (de exemplu, fenfluramine)
2. Hipertensiune venoasă pulmonară
Disfuncție de VS sistolică sau diastolică
Valvulopatie cardiacă stângă
Obstrucție venoasă pulmonară
3. Boală pulmonară hipoxemică
Boală pulmonară obstructivă cronică
Boală pulmonară interstițială
Tulburări respiratorii prezente în timpul somnului
Boli asociate cu hipoventilație cronică
4. Boală pulmonară cronică tromboembolică
Embolie pulmonară cronică
Embolie pulmonară nontrombotică (de exemplu, tumori sau corpi străini)
5. Diverse
Sarcoidoză
Histiocitoză X
Schistosomiază

Abrevieri: CREST, calcinoză, fenomen Raynaud, leziune esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie (sindrom).

Examinare fizică

Evidenţiază creşterea presiunii venoase jugulare, palparea unui impuls produs de VD, P_2 accentuat, S_4 de partea dreaptă, insuficienţă tricuspidiană. Cianoza periferică şi edemul sunt manifestări mai tardive.

Investigaţii paraclinice

Pe *radiografia toracică* se observă dilataţia arterelor pulmonare centrale. *Electrocardiograma* arată hipertrofie de VD şi AD. Ecocardiograma arată lărgirea VD şi a AD. Presiunea sistolică în VD poate fi estimată prin înregistrarea Doppler a unui jet de insuficienţă tricuspidiană (Cap. 120). *Testele funcționale pulmonare* identifică afecţiunea pulmonară obstructivă sau restrictivă subiacentă; afectarea capacităţii de difuzie a CO este frecventă. *CT toracic* este metoda de elecţie pentru diagnosticarea bolilor pulmonare restrictive sau a bolii pulmonare tromboembolice. *Nivelul ANA* este crescut în bolile de colagen. *Testarea HIV* trebuie efectuată la pacienţii cu risc. *Cateterizarea cardiacă* evaluează cu exactitate presiunea în artera pulmonară, debitul cardiac, rezistenţa vasculară pulmonară şi identifică şunturile vasculare congenitale subiacente; în timpul acestei proceduri, trebuie evaluat răspunsul la administrarea unui vasodilatator cu durată scurtă de acţiune.

În figura 136-1 este redat algoritmul de investigare a unui pacient cu hipertensiune pulmonară neexplicată.

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PULMONARĂ IDIOPATICĂ (IPAH)

IPAH este o formă rară (2 cazuri/un milion de indivizi), dar foarte gravă de hipertensiune pulmonară. Majoritatea pacienţilor sunt diagnosticaţi în decadele a patra şi a cincea de viaţă; femeile sunt afectate mult mai frecvent decât bărbaţii; 20% dintre cazuri sunt familiale. Simptomul major este dispneea, adeseori cu debut insidios. Supravieţuirea medie fără tratament este < 3 ani.

Examinarea fizică

Evidenţiază unda *a* proeminentă la înregistrarea pulsului jugular, impuls produs de VD, S_2 cu accentuarea componentei pulmonare P_2. Evoluţia terminală se caracterizează prin semne de insuficienţă cardiacă dreaptă.

Investigaţii paraclinice

Radiografia toracică evidenţiază hipertrofia VD şi a arterei pulmonare centrale. *TFP*: de obicei normale sau arată un defect restrictiv uşor. *ECG*-ul arată: hipertrofie şi dilataţie de VD şi deviaţie axială dreaptă. *Ecocardiograma* evidenţiază dilataţie de AD şi VD şi insuficienţă tricuspidiană.

Diagnosticul diferențial

Trebuie luate în considerare alte afecţiuni cardiace, pulmonare şi ale vaselor pulmonare. Studiile funcţiei pulmonare identifică boala pulmonară cronică ce cauzează hipertensiunea pulmonară şi cordul pulmonar. Trebuie excluse bolile interstiţiale (TEP, CT) şi hipertensiunea hipoxică pulmonară (gaze arteriale sangvine, SaO_2). Scintigrafia de perfuzie pulmonară trebuie efectuată pentru a exclude embolia pulmonară cronică (EP). Rareori, hipertensiunea pulmonară este determinată de anumite infestaţii parazitare (schistosomiaza, filariaza). Bolile cardiovasculare care trebuie excluse sunt: stenoza arterei pulmonare, stenoza de valvă pulmonară, şuntul ventricular şi atrial cu boală vasculară pulmonară secundară (sindromul Eisenmenger) şi stenoza mitrală silenţioasă clinic.

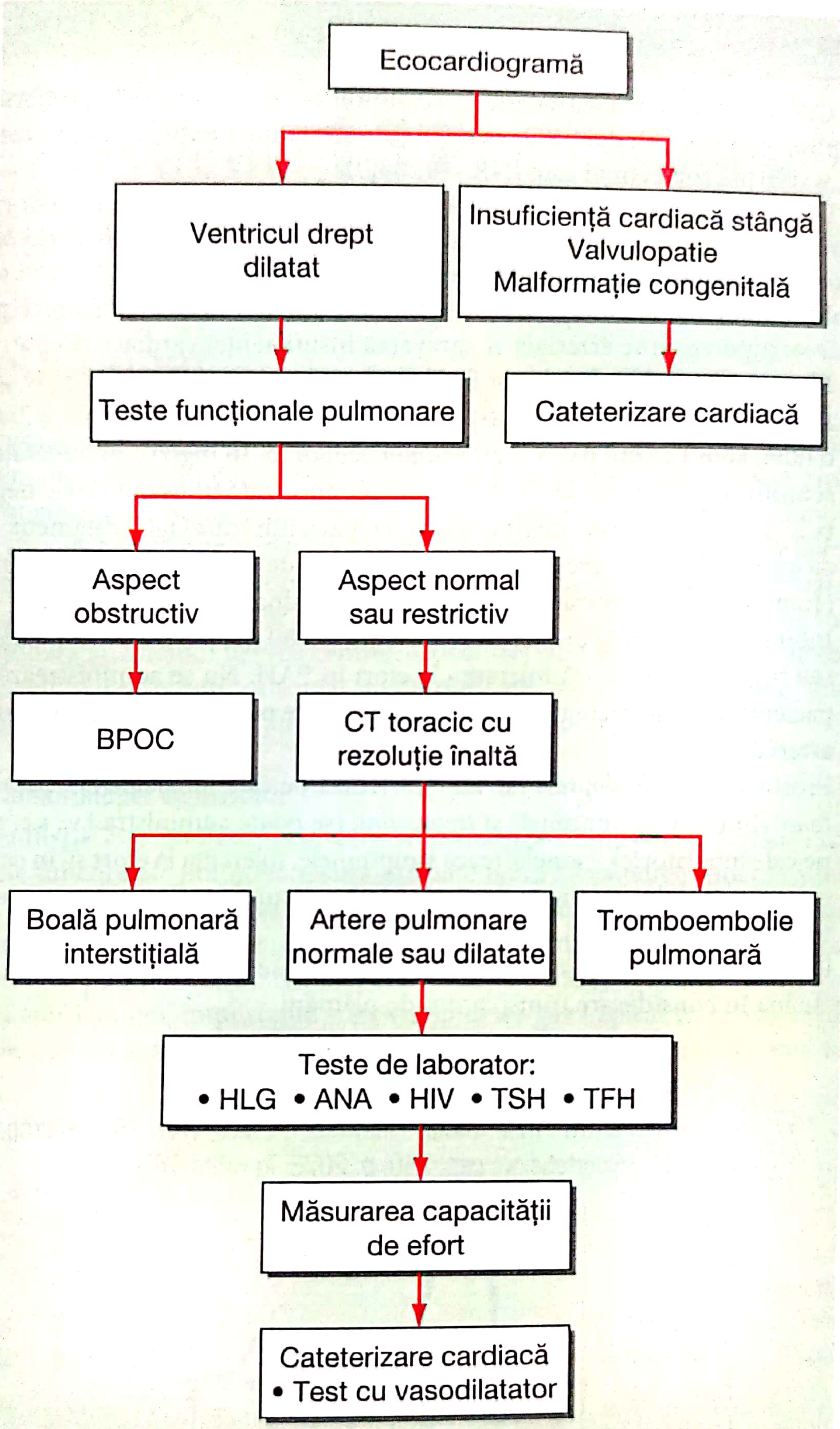


FIGURA 136-1 Algoritm pentru investigarea unui pacient cu hipertensiune pulmonară neexplicată. La un pacient cu manifestări clinice care sugerează hipertensiune pulmonară, trebuie investigate toate etiologiile potențiale și bolile asociate. ANA, anticorpi antinucleari, BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; HIV, virusul imunodeficienței umane; HLG, hemoleucogramă; TFH, teste funcționale hepatice; TSH, hormonul de stimulare tiroidiană.

TRATAMENT **Hipertensiunea arterială pulmonară**

Constă în limitarea activității fizice, diuretice pentru edemele periferice, suplimentarea cu O_2 dacă PO_2 este redusă și tratament anticoagulant cronic cu warfarină (obiectivul este INR = 2,0-3,0).

Dacă vasodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune au efecte benefice în cursul cateterizării cardiace, pacientul poate fi tratat cu doze mari de *blocante ale canalelor de calciu* (de exemplu, nifedipină până la 240 mg/zi sau amlodipină până la 20 mg/zi); pacientul trebuie monitorizat, deoarece pot apărea: hipotensiune arterială și agravarea insuficienței cardiace drepte.

Alte terapii adiționale pentru PAH sunt:

1. Antagoniștii receptorilor pentru endotelină: *bosentan* (62,5 mg p.o. x 2/zi x o lună, apoi 125 mg p.o. x 2/zi) și *ambrisentan* (5-10 mg/zi); îmbunătățesc semnificativ toleranța la efort. Trebuie monitorizate transaminazele hepatice. Bosentanul este contraindicat la pacienții care fac tratament cu ciclosporină (care crește nivelul plasmatic de bosentan) sau gliburid (combinația este asociată cu creșterea transaminazelor hepatice).
2. Inhibitorii de 5-fosfodiesterază: *sildenafil* (20-80 mg p.i. x 3/zi) și *tadalafil* (40 mg/zi) ameliorează toleranța la efort în PAH. Nu se administrează la pacienții care fac tratament cu nitrați, deoarece poate apărea hipotensiune arterială marcată.
3. Prostaglandinele: *iloprost* (se administrează pe cale inhalatorie), *epoprostenol* (în perfuzie continuă) și *treprostinil* (se poate administra i.v., s.c. sau pe cale inhalatorie) – ameliorează simptomele, toleranța la efort și, în cazul epoprostenolului, speranța de viață. Efectul secundar cel mai frecvent este înroșirea tegumentului.

Pentru anumiți pacienți cu insuficiență cardiacă dreaptă persistentă, se poate lua în considerare transplantul de plămâni.

Pentru mai multe informații, vezi Rich S.: Pulmonary Hypertension, cap. 250, p. 2076, în HPIM-18.

CAPITOLUL 137

Funcția respiratorie și procedurile de diagnostic pulmonar

Clasele cele mai importante de boli pulmonare includ: bolile pulmonare obstructive (de exemplu, astmul bronşic, boala pulmonară obstructivă cronică şi bronşiectazia), bolile pulmonare restrictive (de exemplu, bolile pulmonare interstițiale, anomaliile peretelui toracic şi bolile neuromusculare) şi bolile vasculare (de exemplu, tromboembolia pulmonară şi hipertensiunea arterială pulmonară). Sistemul respirator este format din plămâni, peretele toracic, circulația pulmonară şi sistemul nervos central. Există trei tipuri de tulburări fiziologice ale sistemului respirator care apar în diferitele afecțiuni pulmonare: ale funcției ventilatorii, ale circulației pulmonare şi ale schimbului gazos.

Alterarea funcției ventilatorii

Ventilația este procesul prin care se realizează umplerea alveolelor cu aer. Testele funcționale pulmonare sunt utilizate pentru evaluarea funcției ventilatorii. Clasificarea volumelor respiratorii, care se măsoară prin testarea funcției pulmonare, este redată în Fig. 137-1. Spirometria implică expirația forțată de la capacitatea pulmonară totală (CPT) la volumul rezidual (VR). Pentru înregistrarea spirogramei, importante sunt volumul de gaz expirat în prima secundă a expirației (volumul expirator maxim/secundă – VEMS) şi capacitatea vitală

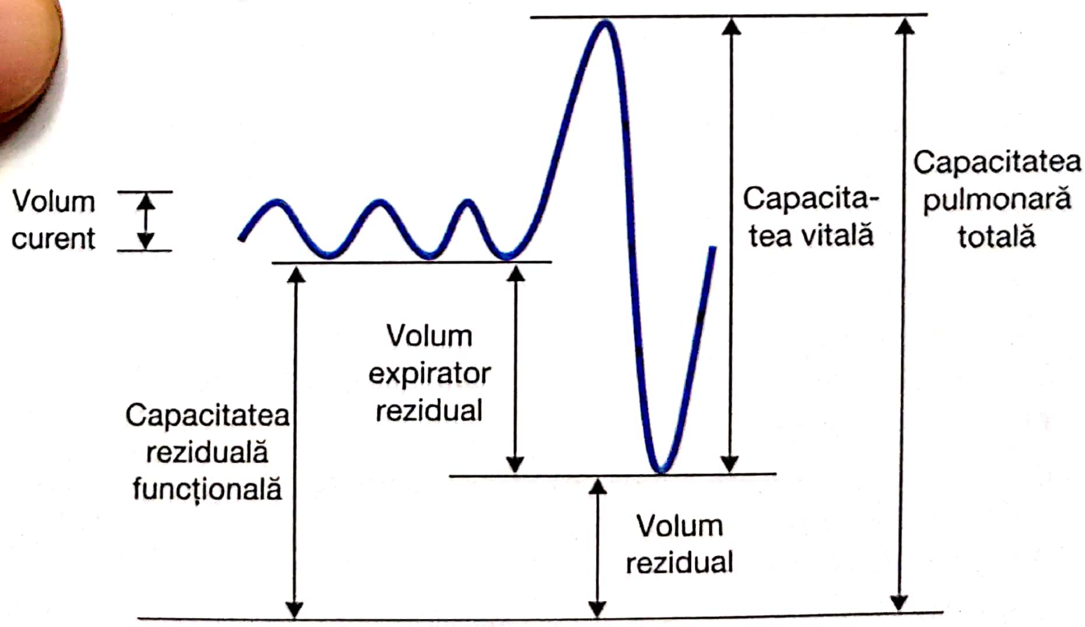


FIGURA 137-1 Volumele pulmonare reprezentate printr-o curbă spirografică (spirogramă).

forţată (CVF). Fluxurile expiratorii pot fi reprezentate în raport cu volumele pulmonare, obţinându-se o curbă debit-volum. Platoul curbei inspiratorii pe bucla debit-volum sugerează o obstrucţie extratoracică semnificativă a căilor respiratorii, în timp ce platoul curbei expiratorii sugerează o obstrucţie intratoracică semnificativă a căilor respiratorii. Alte volume pulmonare, inclusiv CPT şi VR, se măsoară în condiţii statice utilizând diluţia cu heliu sau pletismografia corporală. Volumele pulmonare şi fluxurile respiratorii se interpretează comparând valorile găsite cu valorile corespunzătoare vârstei, înălţimii, sexului şi rasei pacientului.

Există două tipuri majore de disfuncţie ventilatorie, stabilite pe baza testelor funcţionale respiratorii: restrictiv şi obstructiv (Tabelele 137-1 şi 137-2). Tipul obstructiv este determinat de reducerea raportului VEMS/CVF (cu anormalul definit la un prag < 0,7); gravitatea obstrucţiei este determinată de nivelul

TABELUL 137-1 TIPURI DE DIAGNOSTIC PENTRU BOLILE RESPIRATORII FRECVENTE

Afecţiuni obstructive	
Astm bronşic	Bronşiectazie
Boală pulmonară obstructivă cronică	Fibroză chistică
	Bronşiolită
Afecţiuni restrictive-parenchimatoase	
Sarcoidoză	Pneumoconiază
Fibroză pulmonară idiopatică	Boală pulmonară interstiţială cauzată de expunere la medicamente toxice sau radiaţii
Pneumonită interstiţială descuamativă	Asbestoză
Afecţiuni restrictiv-extraparenchimatoase	
Neuromusculare	Ale cutiei toracice
Pareză/paralizie diafragmatică	Cifoscolioză
Miastenia gravis	Obezitate
Sindromul Guillain-Barré	Spondilită anchilopoietică
Distrofii musculare	Revărsat pleural cronic
Leziuni ale coloanei cervicale	
Scleroză laterală amiotrofică	
Afecţiuni pulmonare vasculare	
Embolie pulmonară	Hipertensiune arterială pulmonară
Afecţiuni neoplazice	
Carcinom bronhogenic (cu celulele mici sau fără celule mici)	Cancer pulmonar metastatic
Afecţiuni infecţioase	
Pneumonie	Traheită
	Bronşită

TABELUL 137-2 ALTERAREA FUNCȚIEI VENTILATORII ÎN DIFERITELE CATEGORII DE BOLI PULMONARE

	CPT	VR	CV	VEMS/CVF
Obstructivă	N spre ↑	↑	↓	↓
Restrictivă				
Prin afectarea parenchimului pulmonar	↓	↓	↓	N spre ↑
Prin afectarea extraparenchimatoasă – pareză neuromusculară	↓	Variabil	↓	Variabil
Prin afectarea parenchimatoasă – deformarea peretelui toracic	↓	Variabil	↓	N

Abrevieri: N, normal; pentru alte prescurtări, vezi textul.

scăderii CVF. CPT este normală sau crescută în boala obstructivă, iar VR este crescut. În boala obstructivă gravă, CVF este adesea scăzută.

În tipul restrictiv, volumele pulmonare sunt scăzute, în special CPT. În formele parenchimatoase, VR este, de asemenea, scăzut, dar raportul VEMS/CVF este normal. Dacă etiologia este extraparenchimatoasă, de exemplu în slăbiciunea neuromusculară sau anomalii ale peretelui toracic, impactul asupra VR și asupra raportului VEMS/CVF este mult mai variabil. Slăbiciunea musculaturii respiratorii poate fi evaluată prin măsurarea debitelor maxime inspirator și expirator.

Perturbări ale circulației pulmonare

Vasele pulmonare primesc integral debitul de sânge al ventriculului drept (aproximativ 5 L/minut) la presiune scăzută. Presiunea normală medie din artera pulmonară (PAP) este de 15 mmHg. Când crește debitul cardiac, rezistența vasculară pulmonară (PVR) scade în mod normal, ducând doar la o creștere redusă a PAP.

Evaluarea funcției circulatorii a patului vascular pulmonar depinde de măsurarea presiunilor în vasele pulmonare și a debitului cardiac. Rezistența vasculară pulmonară crește în caz de hipoxemie (din cauza vasoconstricției), de trombi intraluminali (din cauza scăderii secțiunii transversale a lumenului vascular prin obstrucție) sau în caz de distrugere a vaselor mici pulmonare (din cauza fibrozei sau a deteriorării pereților alveolari).

Toate bolile aparatului respirator care determină hipoxemie sunt potențial capabile să provoace hipertensiune pulmonară. Pacienții cu hipoxemie prelungită dată de bolile cronice pulmonare obstructive sau interstițiale, de afecțiuni ale peretelui toracic ori de sindromul hipoventilație-apnee în somn, la obezi, sunt predispuși în mod special la hipertensiune pulmonară. În bolile care interesează nemijlocit vasele pulmonare, ca în emboliile pulmonare recurente, scăderea secțiunii peretelui vascular este principalul mecanism care duce la creșterea PVR, hipoxemia jucând un rol secundar.

Alterări ale schimburilor gazoase

Funcțiile principale ale aparatului respirator constau în îndepărtarea CO_2 din sângele care intră în circulația pulmonară și în furnizarea de O_2 sângelui

care părăsește circulația pulmonară. Volumul curent normal este de aproximativ 500 mL, iar frecvența respiratorie normală este de aproximativ 15 respirații/minut, ventilația totală pe minut fiind de aproximativ 7,5 L. Din cauza existenței spațiului mort, ventilația alveolară este de circa 5 L/minut. Schimbul de gaze depinde mai mult de ventilația alveolară decât de ventilația totală pe minut.

Presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial (Pa_{CO2}) este direct proporțională cu cantitatea de CO_2 produsă pe minut (V_{CO2}) și invers proporțională cu ventilația alveolară (VA) conform relației:

$$Paco_2 = 0,863 \times \dot{V}co_2/\dot{V}A$$

Mișcarea adecvată a gazelor între alveole și capilarele pulmonare prin difuziune este necesară pentru schimbul gazos normal. Difuziunea este testată prin măsurarea capacității de difuziune a plămânului pentru o concentrație scăzută (și sigură) a monoxidului de carbon (D_{PCO}) printr-o singură respirație, oprită apoi pentru 10 secunde. Valoarea măsurată pentru D_{RCO} este supusă unei corecții care să țină seama de nivelul hemoglobinei. Anomaliile difuziunii duc rareori la hipoxemie arterială în repaus, dar pot cauza hipoxemie la efort. Un defect ventilator cu reducerea D_{PCO} sugerează o boală pulmonară parenchimatoasă. Boala pulmonară vasculară se caracterizează prin spirometrie normală, volume pulmonare normale și D_{PCO} redusă. Schimbul gazos depinde foarte mult și de concordanța dintre ventilație și perfuzie.

Evaluarea schimbului gazos se efectuează în mod obișnuit prin măsurarea gazelor sângelui arterial (presiunile parțiale ale O_2 și CO_2). Conținutul în O_2 al sângelui se determină adăugând cantitatea de O_2 din plasmă la cea legată de hemoglobină. Calcularea diferenței O_2 alveolar-O_2 arterial [sau gradientul (A-a)] oferă informații utile când se evaluează modificările schimbului gazos. Gradientul (A-a) normal este < 15 mmHg la persoanele cu vârsta < 30 de ani, dar crește odată cu vârsta. Pentru a determina diferența alveolo-arterială în oxigen trebuie calculată mai întâi P_{O2} alveolară (Pa_{CO2}):

$$PAO_2 = FIO_2 \times (PB - P_{H_2O}) - Paco_2/R$$

Unde F_{IO2} = concentrația fracțională în O_2 a aerului inspirat (0,21 în aerul camerei); P_B = presiunea atmosferică (760 mmHg la nivelul mării); P_{H2O} = presiunea vaporilor de apă (47 mmHg când aerul este saturat complet la 37°C); R = coeficientul respirator (raportul dintre producerea de CO_2 și consumul de oxigen, de obicei egal cu 0,8). Hipoxemia arterială severă apare rareori în stare pură din cauza hipoventilației alveolare când se respiră aer la nivelul mării. Gradientul (A-a) se calculează prin diferența dintre P_{AO2} și Pa_{O2}.

Gradul eliminării CO_2 se apreciază prin presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial (Pa_{O2}). Puls-oximetria este o metodă accesibilă, larg folosită și neinvazivă pentru a evalua saturația în O_2, dar nu oferă informații despre Pa_{CO2}. Alte limitări ale puls-oximetriei sunt: are sensibilitate scăzută la schimbările oxigenării când Pa_{O2} este > 60 mmHg, apar probleme în obținerea unui semnal adecvat când perfuzia cutanată este scăzută și nu are capacitatea de a deosebi oxihemoglobina de alte forme de hemoglobină (carboxihemoglobina și methemoglobina).

Mecanismele funcției respiratorii anormale

Cele patru mecanisme de bază ale hipoxemiei sunt: (1) scăderea P_{O2} inspirat; (2) hipoventilația, (3) șuntul și (4) dereglarea raportului ventilație/perfuzie.

Scăderea P_{O2} inspirat (de exemplu, altitudine ridicată) şi hipoventilaţia (caracterizată prin creşterea Pa_{CO2}) scad oxigenarea arterială prin reducerea oxigenării alveolare; deci gradientul (A-a) este normal. Şuntul (de exemplu, şunt intracardiac) determină hipoxemie prin ocolirea capilarelor alveolare. Şuntul se asociază cu un gradient (A-a) crescut şi este relativ refractar la suplimentarea aportului de O_2. Dereglarea raportului ventilaţie/perfuzie este cea mai importantă cauză de hipoxemie; se asociază cu un gradient (A-a) crescut, dar suplimentarea cu O_2 corectează hipoxemia prin creşterea conţinutului de O_2 provenit din zonele cu raport ventilaţie/perfuzie scăzut. Un algoritm al modului de abordare a pacientului cu hipoxemie este ilustrat în Fig. 137-2.

Hipercapnia este cauzată de ventilaţia alveolară insuficientă. Factorii cauzatori potenţiali sunt: (1) producţia crescută de CO_2, (2) scăderea travaliului ventilator, (3) disfuncţii ale pompei respiratorii sau creşterea rezistenţei căilor respiratorii şi (4) ineficienţa schimbului respirator (spaţiu mort crescut sau raport ventilaţie/perfuzie dereglat).

Deşi alterarea mecanismelor difuziunii este rar responsabilă de hipoxemie în repaus, evaluarea D_{LCO} se foloseşte frecvent pentru determinarea integrităţii funcţionale a membranei alveolo-capilare. Bolile care interesează numai căile respiratorii în general nu scad D_{LCO}, în timp ce bolile pulmonare interstiţiale, emfizemul şi bolile pulmonare vasculare influenţează D_{LCO}. D_{LCO} este mai crescut în hemoragia alveolară, astmul bronşic şi insuficienţa cardiacă congestivă.

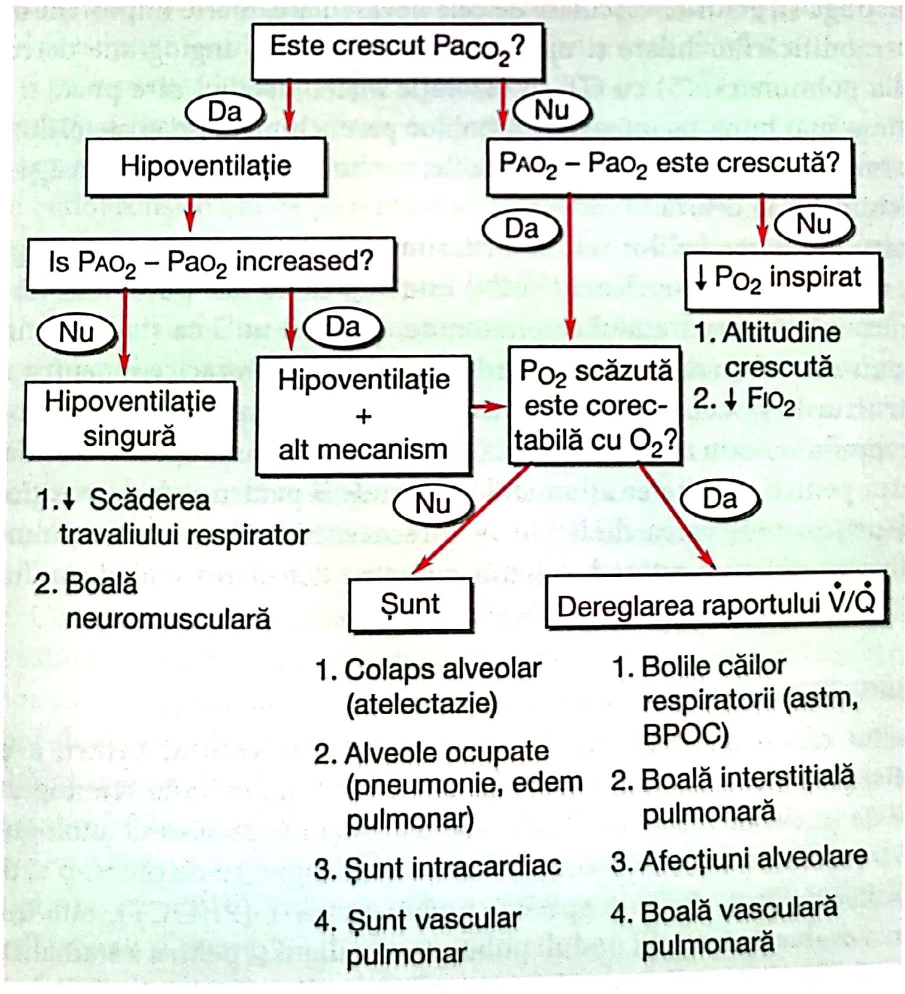


FIGURA 137-2 Diagrama modului de diagnosticare a unui pacient cu hipoxemie. BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică. (După S. E. Weinberger: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004.)

STUDII NEINVAZIVE

Radiografia

Radiografia toracelui, care include în general atât incidența posteroanterioară, cât și laterală, este frecvent primul studiu diagnostic la pacientul care se prezintă la medic cu simptome respiratorii. Cu unele excepții (de exemplu, pneumotoraxul), radiografia toracică nu este suficient de specifică pentru a stabili diagnosticul; în schimb, este utilă pentru detectarea bolii, stabilirea extinderii acesteia și orientarea către alte investigații. În cazul bolilor pulmonare difuze, poate fi utilă la identificarea caracterului alveolar, interstițial sau modular. De asemenea, poate detecta efuziunea pleurală și pneumotoraxul, ca și modificările din hil și mediastin. Incidențele în decubit lateral sunt utilizate pentru a estima cantitatea de lichid pleural curgând liber.

CT toracică este utilizată pe scară largă pentru a clarifica modificările detectate prin radiografie toracică. Avantajele acestei metode față de radiografie sunt: (1) capacitatea de a deosebi structurile suprapuse din cauza secțiunilor transversale; (2) caracterizare superioară a densității tisulare, ceea ce permite evaluarea cu acuratețe a dimensiunilor și a densității nodulilor pulmonari și îmbunătățirea identificării unei afecțiuni adiacente peretelui toracic, cum ar fi boală pleurală; (3) utilizând suplimentar substanță de contrast, are capacitatea de a distinge structurile vasculare de cele nevasculare, foarte important în evaluarea modificărilor hilare și mediastinale; (4) CT cu angiografie detectează embolia pulmonară; (5) cu CT cu rezoluție înaltă, detaliul care poate fi văzut permite o mai bună recunoaștere a bolilor parenchimatoase și ale căilor aeriene, cum ar fi emfizemul, bronșiectaziile, carcinomatoza limfangitică și boala parenchimatoasă difuză.

Pentru evaluarea bolilor respiratorii, sunt utilizate și alte tehnici imagistice. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este în general mai puțin folosită decât CT în examinarea aparatului respirator, dar poate fi utilă ca studiu nonradioactiv, pentru evaluarea patologiei cardiovasculare intratoracice și pentru a deosebi structurile vasculare de cele nevasculare fără a utiliza substanță de contrast i.v. Ecografia nu este utilă pentru evaluarea parenchimului pulmonar, dar este de ajutor pentru detectarea anomaliilor pleurale și pentru a ghida poziționarea acului pentru prelevarea de lichid în toracocenteză. Angiografia pulmonară vizualizează sistemul arterial pulmonar pentru detectarea embolismului pulmonar, dar a fost înlocuită de CT cu angiografie.

Studii imagistice nucleare

Studiul raportului ventilație-perfuzie (V/Q) este realizat pentru a evalua embolismul pulmonar, dar a fost înlocuit cu CT-angiografia. Tomografia cu emisie de pozitron (PET) evaluează asimilarea și metabolismul anologului de glucoză marcat radioactiv. Deoarece leziunile maligne au de obicei o activitate metabolică crescută PET, în special combinat cu CT (PET/CT), este utilizată pentru a evalua potențialii noduli pulmonari maligni și pentru a stadializa cancerul pulmonar, dar nu poate detecta leziuni cu diametrul < 1 cm; rezultatele fals-negative pentru malignitate pot fi date de leziuni cu activitate metabolică scăzută, de exemplu, carcinomul cu celule bronhoalveolare. Rezultate fals-negative se observă în cazul afecțiunilor inflamatorii (de exemplu, pneumonia).

Examenul sputei

Sputa poate fi colectată fie prin expectorație spontană, fie prin inhalarea unui aerosol iritant (de exemplu, soluție salină hipertonă). Sputa conține celule epitealiale bronșice și macrofage alveolare, ceea ce o deosebește de salivă, care conține celule epiteliale scuamoase. Examenele sputei includ: inspecția pentru prezența de sânge, culoare și miros, alături de colorația Gram și culturi bacteriene de rutină. Culturile bacteriene din sputa expectorată pot fi compromise prin contaminare cu flora orofaringiană. Sputa poate fi prelucrată pentru o varietate de alți agenți patogeni (incluzând micobacterii, virusuri și fungi). Probele de spută introduse în soluție salină hipertonă pot fi colorate pentru a detecta prezența *Pneumocystis jiroveci*. Colorația citologică a sputei se utilizează ca test inițial de screening pentru cancer.

PROCEDURI INVAZIVE

Bronhoscopia

Bronhoscopia este o procedură care permite vizualizarea directă a arborelui bronșic, de obicei până la nivel subsegmental. În cele mai multe cazuri, se utilizează bronhoscopia cu fibră optică, dar bronhoscopia cu bronhoscop rigid este recomandată în anumite circumstanțe, de exemplu, hemoragia masivă sau recuperarea unui corp străin. Bronhoscopia cu fibră optică flexibilă permite vizualizarea căilor aeriene; identificarea anomaliilor endobronșice, inclusiv tumori și sursa sângerării, și colectarea de probe diagnostice prin lavaj, periaj și biopsie. Lavajul presupune instilarea unei soluții saline printr-un canal al bronhoscopului până pe suprafața leziunii; o parte din lichid este colectată prin sucțiune prin bronhoscop și materialul recuperat este analizat pentru celulele (citologice) sau microorganisme. Periajul permite recoltarea de material de pe suprafața unei leziuni endobronșice sau de pe o masă sau inflitrat situat mai distal (posibil cu ghidaj fluoroscopic) pentru examen citologic sau microbiologic. Cleștele de biopsie este folosit pentru a obține probe din leziunile endobronșice sau poate depăși țesutul alveolar peribronșic (adeseori cu ghidaj fluoroscopic) pentru a obține probe din țesutul pulmonar situat mai profund. Biopsia transbronșică este în mod particular utilă în diagnosticul proceselor infecțioase difuze, al metastazării linfangitice a cancerului și al bolii granulomatoase. Complicațiile biopsiei transbronșice sunt: sângerarea și pneumotoraxul.

Lavajul bronhoalveolar (BAL) este o procedură adjuvantă pentru bronhoscopia cu fibră optică, care permite colectarea de celule și lichid din spațiile aeriene distale. Cu bronhoscopul oprit într-o cale aeriană subsegmentară, se instilează soluție salină, apoi, prin sucțiune, se recuperează o parte a lichidului instilat, care este supus analizei citologice, microbiologice și a numărului de celule. BAL este utilă mai ales pentru diagnosticul pneumoniei cu *P. jiroveci* și al altor infecții.

O altă modalitate bronhoscopică de a obține probe de țesut din zonele adiacente traheei și bronhiilor mari, pentru evaluarea citologică a cancerului, este aspirația transbronșică pe ac (TBNA). TNBA poate fi suplimentată cu ecografia endobronșică (EBUS), care permite aspirația ghidată a ganglionilor limfatici mediastinali și hilari.

Aspirația percutantă pe ac

Se introduce un ac prin peretele toracic într-o leziune pulmonară în scopul aspirării de material pentru studii citologice și microbiologice. Procedura

este realizată de obicei sub ghidaj CT. Din cauza dimensiunilor mici ale probei obţinute, eroarea de prelevare reprezintă o limită a acestei proceduri.

Toracocenteza

Toracocenteza trebuie efectuată ca pas iniţial în evaluarea pleureziei de etiologie incertă. Analiza lichidului pleural poate determina etiologia efuziunii (Cap. 144). Prelevarea de lichid pleural în caz de pleurezie masivă ameliorează dispneea.

Mediastinoscopia

Biopsia tisulară a maselor mediastinale sau a ganglionilor limfatici este adesea foarte importantă pentru diagnosticul și stadializarea cancerului. Mediastinoscopia se efectuează prin abordare suprasternală, prin inserţia unui mediastinoscop rigid cu ajutorul căruia se obțin probe de țesut. Ganglionii aortopulmonari se prelevează prin mediastinotomie parasternală.

Chirurgia toracică video-asistată

Chirurgia toracică video-asistată (VATS), numită și toracoscopie, este utilizată pe scară largă pentru diagnosticul bolii pleurale, ca şi al infiltratelor şi al nodulilor parenchimatoşi periferici. VATS, care necesită ca pacientul să tolereze ventilaţia cu un singur plămân în timpul procedurii, implică trecerea unui tub rigid, cu o cameră video, printr-un trocar, în spaţiul pleural; instrumentele pot fi inserate şi manipulate în spaţiul pleural prin incizii intercostale separate. VATS a înlocuit pe scară largă „biopsia deschisă", care necesită toracotomie.

CAPITOLUL 138
Astmul bronșic

Definiție și epidemiologie

Astmul bronşic este o afecţiune caracterizată prin obstrucţia căilor respiratorii care poate ceda atât spontan, cât şi sub tratament specific. Inflamaţia cronică a căilor respiratorii determină hiperactivitatea acestora la o mulţime de factori declanşatori, ducând la obstrucţie şi simptome respiratorii (dispnee şi wheezing). Deşi bolnavii astmatici au perioade de funcţionare normală a aparatului respirator cu obstrucţie intermitentă a căilor respiratorii, unii pacienţi dezvoltă obstrucţie cronică a căilor respiratorii.

Prevalenţa astmului a crescut foarte mult în ultimii 30 de ani. În ţările dezvoltate, aproximativ 10% dintre adulţi şi 15% dintre copii prezintă astm. Cei mai mulţi dintre pacienţii cu astm sunt atopici, prezentând frecvent rinită alergică şi/sau dermatică atopică (eczemă). La majoritatea pacienţilor, afecţiunea debutează în copilărie. O mică parte nu prezintă atopie (teste cutanate negative la alergenii comuni şi nivelul seric normal al IgE). În aceste cazuri, denumite uneori *astm intrinsec*, debutul este adeseori în perioada de adult. Astmul ocupaţional este determinat de o varietate de substanţe chimice (de exemplu, toluen diizocinat şi anhidridă trimetilică), debutul acestor cazuri producându-se la adulţi. Obstrucţia severă a căilor respiratorii şi simptomele respiratorii se produc ca răspuns la o varietate de stimuli. Alergenii inhalatori pot fi stimuli astmatici extrem de puternici la indivizii cu sensibilitate specifică la aceşti agenţi. Infecţiile virale ale căilor respiratorii pot declanşa exacerbările astmului. Medicamentele blocante beta-adrenergice pot agrava simptomele astmului şi sunt contraindicate în această afecţiune. Şi efortul exacerbează simptomele astmului, care debutează de obicei după oprirea acestuia. Şi alţi factori cresc reactivitatea bronşică: poluarea aerului, aerul rece, expunerea profesională şi stresul.

Evaluare clinică

Simptomele respiratorii comune ale astmului sunt: wheezing, dispnee şi tuse. Acestea variază la fiecare pacient şi se pot modifica fie spontan, fie în funcţie de vârstă, anotimp şi tratament. Simptomele se agravează în timpul nopţii şi, dacă trezesc pacientul din somn, arată un control inadecvat al astmului. Este important să se determine severitatea simptomelor pacientului, ca şi necesitatea tratamentului sistemic cu corticosteroizi, a spitalizării şi a tratamentului intensiv. De asemenea, trebuie determinate tipurile de stimuli astmatici pentru fiecare pacient şi expunerea recentă la aceşti declanşatori. Aproximativ 1-5% dintre bolnavii cu astm prezintă sensibilitate la aspirină şi alţi inhibitori ai ciclooxigenazei; în mod tipic, aceştia nu prezintă atopie, dar au vegetaţii adenoide. Fumatul creşte numărul spitalizărilor şi declinul mai rapid al funcţiei pulmonare; de aceea, renunţarea la fumat este esenţială.

Examen clinic

Este important să se evalueze insuficienţa respiratorie, inclusiv tahipneea, utilizarea muşchilor respiratori accesori şi cianoza. La examenul aparatului

respirator se decelează wheezing și ronchusuri proeminente, în special în expirație. Wheezing-ul localizat poate indica o leziune endobronșică. Se poate observa o boală alergică nazală, sinusală sau cutanată. Dacă astmul este bine controlat, examenul fizic poate fi normal.

Teste funcționale pulmonare

Spirometria evidențiază frecvent obstrucția căilor respiratorii, cu reducerea volumului respirator forțat într-o secundă (FEV_1 sau VEMS) și a raportului FEV_1/capacitate vitală forțată (CVF). Cu toate acestea, spirometria poate fi normală, în special dacă simptomele astmului sunt tratate adecvat. Reversibilitatea la bronhodilatator este definită ca o creștere a $FEV_1 \geq 200$ ml și $\geq 12\%$ la 15 minute după administrarea unui beta-agonist cu acțiune scurtă (de exemplu, albuterol 2 pufuri sau 180 μg). Mulți, dar nu toți, dintre pacienții cu astm prezintă reversibilitate la bronhodilatator; un tratament farmacologic optim poate reduce reversibilitatea la bronhodilatator. Hiperreactivitatea căilor respiratorii este caracteristică pentru astm și poate fi evaluată prin expunerea la bronhoconstrictoare directe cum sunt metacolina și histamina. Reactivitatea exagerată a căilor respiratorii este asociată cu accentuarea simptomelor respiratorii. Debitul expirator de vârf (PEF-peak expiratory flow rate) este folosit pentru a urmări evoluția bolii și eficacitatea tratamentului la domiciliu. Măsurarea volumelor pulmonare nu se efectuează de rutină, dar se poate observa creșterea capacității pulmonare totale și a volumului rezidual. Capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon este de obicei normală.

Alte teste de laborator

Testele sangvine nu sunt de obicei de ajutor. HLG poate arăta eozinofilie. Măsurarea IgE specifice pentru alergenii inhalatori (RAST) sau testele cutanate alergice pot fi utile pentru determinarea stimulilor alergici. IgE serice totale sunt crescute mult în aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA). Nivelul oxidului nitric expirat oferă o evaluare a inflamației eozinofilice a căilor respiratorii.

Studii radiografice

Radiografia toracică este de obicei normală. În exacerbările acute, poate fi identificat pneumotoraxul. În ABPA, se pot observa infiltrate pulmonare eozinofilice. CT toracic nu se efectuează de rutină în astm, dar poate arăta bronșiectazie centrală în ABPA.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al astmului include alte afecțiuni care pot cauza wheezing și dispnee. Obstrucția căilor aeriene superioare prin tumori sau edem laringian poate fi confundată uneori cu astmul, dar stridorul localizat la nivelul traheei se observă în mod tipic la examenul fizic. Wheezing-ul localizat într-o singură arie pulmonară denotă un neoplasm bronșic sau aspirația de corp străin. Insuficiența cardiacă congestivă poate determina wheezing, dar de obicei se asociază raluri umede la ambele baze. Pneumoniile cu eozinofile și sindromul Chug-Strauss sunt asociate adesea cu wheezing. Disfuncția corzilor vocale produce simptome asemănătoare astmului, pentru diagnostic diferențial fiind necesară efectuarea laringoscopiei directe. În cazul astmului cu obstrucție cronică a

căilor respiratorii, diagnosticul diferenţial cu boală pulmonară obstructivă cronică poate fi dificil de efectuat.

TRATAMENT Astmul bronşic cronic

Identificarea şi eliminarea agenţilor cauzatori este mijlocul cel mai eficient de a trata această afecţiune. În majoritatea cazurilor, este necesar tratamentul medicamentos. Medicamentele antiastmatice pot fi grupate în două mari categorii: bronhodilatatoare, care ameliorează rapid simptomele prin relaxarea musculaturii respiratorii netede, şi agenţi care controlează şi limitează procesul inflamator respirator.

BRONHODILATATOARELE Cele mai frecvent utilizate bronhodilatatoare sunt agoniştii β-adrenergici, care relaxează musculatura netedă a căilor respiratorii prin activarea receptorilor β-adrenergici. În tratamentul astmului bronşic se folosesc două tipuri de β-agonişti inhalatori: cu acţiune de scurtă durată (SABA) şi cu acţiune de lungă durată (LABA). SABA (de exemplu, albuterol) acţionează rapid, efectul menţinându-se maximum 6 ore; este medicaţie de urgenţă, dar utilizarea excesivă determină control inadecvat al astmului. Dacă se administrează înainte de efectuarea unui efort fizic, pot preveni astmul indus de efort. LABA, care include salmeterol şi formoterolul, are un debut mai lent al efectului, dar acesta durează > 12 ore. Aceste medicamente au înlocuit SABA în schemele de tratament de întreţinere, dar ele nu controlează inflamaţia şi trebuie utilizate doar în asociere cu terapia cu corticosteroizi inhalatori (ICS). Această combinaţie (LABA + ICS) reduce exacerbările astmului şi reprezintă o opţiune excelentă de tratament pe termen lung al astmului persistent moderat sau sever.

Efectele secundare ale agoniştilor β-adrenergici includ: tremorul şi palpitaţiile, care sunt accentuate în cazul preparatelor orale; de aceea, nu trebuie, în general, utilizate. Există preocupări cu privire la riscul de mortalitate asociat cu agoniştii β-adrenergici, care nu au fost încă rezolvate complet. Acest risc poate creşte dacă LABA sunt administrate fără să se asocieze tratament cu corticosteroizi inhalatori.

Alte bronhodilatatoare disponibile sunt anticolinergicele şi teofilina. Anticolinergicele cu acţiune scurtă sau lungă se folosesc de obicei în tratamentul BPOC. Ele par a fi mult mai puţin eficiente faţă de agoniştii β-adrenergici în astmul bronşic, fiind considerate o opţiune adiţională de tratament doar în cazurile în care alte medicamente antiastmatice nu realizează un control adecvat al bolii. Teofilina are efecte atât bronhodilatatoare, cât şi inflamatoare; utilizarea ei este limitată din cauza toxicităţii asociate cu niveluri plasmatice crescute. Doze mici de teofilină pot avea efecte cumulative cu ICS, la niveluri sub doza terapeutică standard, şi aceasta poate fi o opţiune utilă de tratament în cazul astmului bronşic grav.

TERAPIA DE CONTROL ICS reprezintă cel mai eficient tratament pentru controlul astmului bronşic. De obicei, se administrează de două ori pe zi; există o varietate largă de ICS. Deşi nu ameliorează imediat simptomele, funcţia pulmonară şi simptomele respiratorii încep să se îmbunătăţească după câteva zile de la iniţierea tratamentului. ICS reduc simptomele induse

de efortul fizic, simptomele nocturne și exacerbările acute. Tratamentul cu ICS reduce în mod tipic sensibilitatea căilor respiratorii.

Efectele secundare ICS sunt răgușeala și candidoza orală; aceste efecte pot fi reduse prin folosirea unui spacer și clătirea gurii după administrarea ICS.

Corticosteroizii administrați sistemic reprezintă o altă formă de terapie de control („controller"). Deși sunt utilizați în tratamentul crizei acute astmatiforme, tratamentul p.o. sau i.v. cu corticosterozi trebuie evitat cât mai mult timp posibil în tratamentul cronic al astmului din cauza multiplelor efecte secundare. La unii pacienți, pot fi utile antileukotrienele (de exemplu, montelukast și zafirlukast). Cromolynul de sodiu și nedocromilul de sodiu nu sunt utilizați frecvent din cauza duratei scurte de acțiune și a efectelor terapeutice modeste. Omalizemabul este un anticorp de blocare care neutralizează IgE; administrat s.c., pare să reducă frecvența crizelor acute în cazul astmului bronșic sever. Totuși, este scump și se ia în considerare doar la anumiți pacienți cu niveluri ridicate de IgE și simptome refractare la tratamentul cu bronhodilatatoare inhalatoare și ICS.

ALTE ABORDĂRI TERAPEUTICE Pe lângă limitarea expunerii la agenții cauzali de mediu, pacienții astmatici trebuie să primească tratamentul adecvat pentru severitatea bolii (Fig. 138-1). Pacienții cu simptome ușoare, intermitente, sunt tratați de obicei cu SABA, administrați la nevoie. Administrarea SABA mai mult de trei ori pe săptămână sugerează că este necesară terapia de control cu un ICS de două ori pe zi. Dacă simptomele nu pot fi controlate adecvat cu ICS, se pot adăuga LABA. În caz de eșec, trebuie luată în considerare administrarea de doze mari de ICS și/sau terapie adecvată de control.

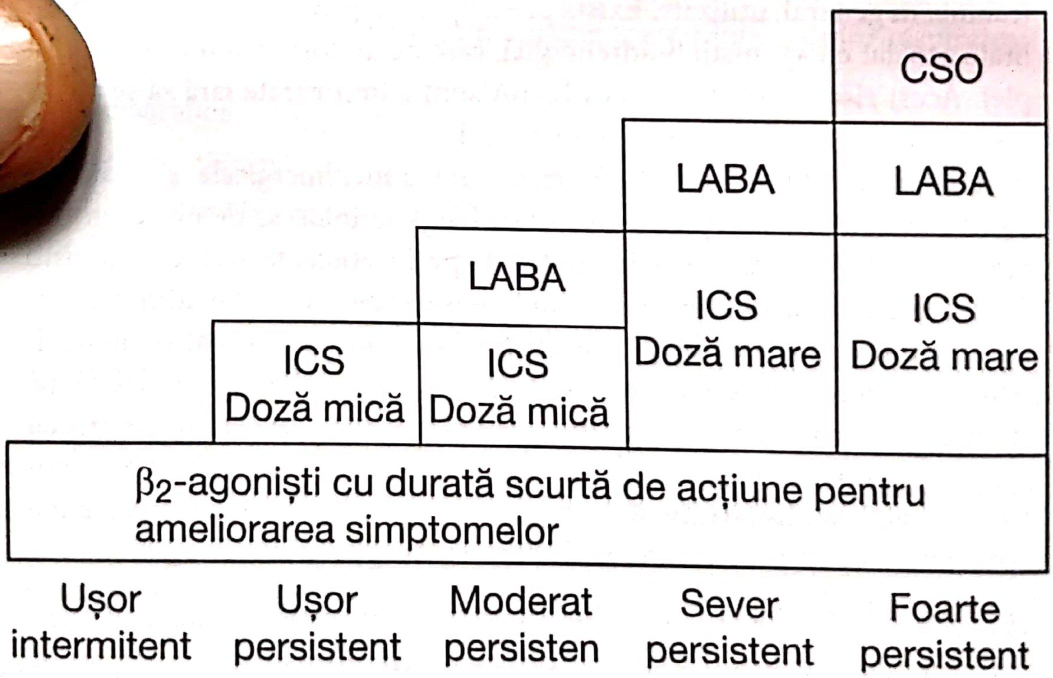


FIGURE 138-1 Abordarea pas cu pas a tratamentului astmului bronșic în funcție de severitatea bolii și capacitatea de a controla simptomele. ICS, corticosteroizi inhalatori; LABA, β_2-agoniști cu durată lungă de acțiune; CSO, corticosteroizi orali.

CRIZA DE ASTM BRONŞIC

Manifestări clinice

Crizele de astm sunt perioade de agravare acută a simptomelor astmului, care pot pune în pericol viaţa pacientului. Acestea sunt de obicei declanşate de o infecţie virală a căilor aeriene superioare, dar pot fi implicaţi şi alţi agenţi declanşatori. Simptomele sunt: dispnee accentuată, wheezing şi senzaţie de constricţie toracică. Examinarea fizică poate evidenţia puls paradoxal, tahipnee, tahicardie şi hiperinflaţie pulmonară. Testele funcţionale pulmonare arată reducerea VEMS (FEV_1) şi a debitelor expiratorii de vârf. Se poate instala hipoxemia; de obicei, P_{CO2} este redusă din cauza hiperventilaţiei. P_{CO2} normală sau crescută poate semnala o insuficienţă respiratorie iminentă.

TRATAMENT Criza de astm bronşic

Tratamentul principal al crizei de astm este reprezentată de doze crescute de SABA şi corticosteroizi. SABA se administrează cu ajutorul unui nebulizator sau al unui inhalator cu doză măsurată, prevăzut cu un spacer; iniţial, poate fi necesară dozarea foarte frecventă (la o oră sau mai frecvent). Medicaţia bronhodilatatoare anticolinergică pe cale inhalatorie se poate asocia cu SABA. Pot fi utilizaţi corticosteroizi administraţi i.v. (metilprednisolon, 80 mg i.v. la 8 ore), deşi se pot utiliza şi corticoizi orali. Pentru a menţine o saturaţie de oxigen adecvată (> 90%), se poate administra oxigen. Dacă apare insuficienţa respiratorie, poate fi instituită ventilaţia mecanică, cu prudenţă, pentru a minimiza presiunea în căile aeriene şi auto-PEEP. Deoarece infecţiile bacteriene declanşează rareori o criză de astm, antibioticele nu se administrează de rutină, cu excepţia cazurilor în care există semne de pneumonie.

În efortul de a trata crizele de astm bronşic înainte de a deveni severe, pacientul astmatic trebuie să primească un plan de acţiune scris, cu instrucţiuni despre auto-iniţierea tratamentului pe baza simptomelor respiratorii şi a reducerii debitelor expiratorii de vârf.

Pentru mai multe detalii, vezi Barnes P. J.: Asthma, cap. 254, p. 2102, în HPIM-18.

CAPITOLUL 139
Boli pulmonare determinate de factorii de mediu

Susceptibilitatea de a dezvolta multe dintre bolile pulmonare este influenţată de factorii de mediu. Acest capitol tratează afecţiunile pulmonare prin expunere toxică chimică şi ocupaţională. Cu toate acestea, trebuie luate în considerare şi expunerea neocupaţională de interior, cum ar fi expunerea la fumul de ţigară (cancer pulmonar), radon (cancer pulmonar) sau combustibil folosit la

mașinile de gătit [boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)]. Mărimea particulelor este un factor determinat important al impactului expunerii de mediu asupra sistemului respirator. Particulele cu diametrul mai mare de 10 μm sunt de obicei capturate în căile aeriene superioare; cele cu diametrul între 2,5-10 μm se pot depozita în arborele traheobronșic superior, în timp ce particulele de mici dimensiuni (nanoparticule) vor ajunge în alveole. Gazele hidrosolubile, ca amoniacul, sunt absorbite la nivelul căilor aeriene superioare, determinând un răspuns iritativ și bronhoconstrictiv, în timp ce gazele mai puțin solubile în apă (de exemplu, fosgenul) pot ajunge la alveole, producând pneumonită chimică acută extrem de gravă.

ABORDAREA PACIENTULUI **Bolile pulmonare determinate de factorii de mediu**

Un istoric ocupațional amănunțit este esențial deoarece există multe tipuri de boli pulmonare ocupaționale (pneumoconioze) asemănătoare cu boli nelegate de factorii de mediu. Alături de tipurile de ocupații efectuate de pacient, expunerile de mediu specifice, utilizarea de dispozitive respiratorii și ventilația locului de muncă pot oferi informații esențiale. Evaluarea evoluției temporale a simptomelor legate de programul de lucru al pacientului poate fi, se ademenea, extrem de utilă.

Radiografia toracică este utilă pentru evaluarea bolilor pulmonare legate de factorii de mediu, dar impactul funcțional al pneumoconiozelor poate fi supra- sau subestimat. Testele funcționale pulmonare se folosesc pentru evaluarea severități afecțiunii, dar nu sugerează un anumit diagnostic. Modificările VEMS înainte și după tura de muncă pot oferi dovezi clare ale prezenței bronhoconstricției în suspiciunea de astm bronșic ocupațional. Unele semne radiologice sunt tipice pentru anumite afecțiuni pulmonare ocupaționale; radiografia toracică este un test utilizat pe scară largă; CT toracic oferă o evaluare mai detaliată.

EXPUNERILE PROFESIONALE ȘI BOALA PULMONARĂ

PULBERI ANORGANICE

Boli legate de azbest

Pe lângă expunerea la azbest, care apare în extragerea și prelucrarea acestuia (de la minerit până la fabricare), expunerile ocupaționale comune apar în construcțiile navale și în alte meserii implicate în construcții (de exemplu, instalatori, cazangii), precum și în fabricarea echipamentelor de protecție și a materialelor supuse eroziunii mecanice (de exemplu, plăcuțe de frână sau discuri de ambreiaj). Expunerea la azbest nu este limitată doar la persoanele care vin în contact direct cu acest material; s-au înregistrat cazuri de afecțiuni cauzate de azbest și la persoanele care vin în contact cu aceste persoane (de exemplu, soția sau soțul).

O serie de boli pulmonare au fost asociate cu expunerea la azbest. Placardele pleurale arată expunerea anterioară la azbest, dar, de obicei, sunt asimptomatice. Boala pulmonară interstițială, adesea menționată ca azbestoză, este similară din punct de vedere patologic și radiologic cu fibroza pulmonară idiopatică; este însoțită în mod tipic de un defect ventilator restrictiv cu reducerea capacității de difuzie pentru monoxidul de carbon (D_{LCO}) la testările funcționale pulmonare. Azbestoza poate apărea după 10 ani de expunere și nu beneficiază

de o terapie specifică. De asemenea, poate apărea o pleurezie exsudativă după expunerea la azbest. Cancerul pulmonar este în mod clar asociat cu expunerea la azbest, dar apare după cel puţin 15 ani de la expunerea iniţială. Riscul de cancer pulmonar creşte exponenţial în asociere cu fumatul. În plus, mezotelioamele (pleurale şi peritoneale) sunt puternic asociate cu expunerea la azbest, dar nu sunt legate de fumat. Expunerile relativ scurte la azbest pot produce mezotelioame, care de obicei apar după câţiva zeci de ani de la expunere. Pentru diagnosticul de mezoteliom este necesară biopsia ţesutului pleural, de obicei prin intervenţie chirurgicală toracoscopică.

Silicoza

Silicoza se produce în urma expunerii la dioxid de siliciu liber (cuarţ cristalin) în minerit, cariere de piatră, industria materialelor abrazive (de exemplu, fabrici de sticlă, cleiuri sau ciment), turnătorii etc. Expunerea intensă, dar de scurtă durată (mai puţin de 10 luni) poate produce silicoza acută – similară cu proteinoza alveolară şi asociată cu manifestări CT caracteristice cunoscute sub denumirea de „crazy paving". Silicoza acută poate fi severă şi progresivă; lavajul bronhoalveolar poate avea unele beneficii terapeutice.

Expunerea pe termen lung poate determina silicoza simplă, cu apariţia de mici opacităţi rotunde în lobii superiori ai plămânilor. Calcificarea ganglionilor limfatici hilari determină un aspect caracteristic în „coajă de ou". Fibroza nodulară progresivă determină formarea unor conglomerate > 1 cm în diametru – în silicoza complicată. Când aceste mase cresc în dimensiune, se foloseşte termenul de *fibroză masivă progresivă*. Din cauza afectării imunităţii mediate celular, pacienţii cu silicoză au un risc crescut de tuberculoză, infecţii micobacteriene atipice şi infestaţii fungice. Dioxidul de siliciu este şi agent carcinogenic pulmonar.

Pneumoconioza minerilor din minele de cărbune

Expunerea ocupaţională la praful de cărbune se asociază cu pneumoconioza minerilor din minele de cărbune (PMC), care este mai puţin frecventă la minerii din vestul Statelor Unite, deoarece cea mai mare parte a cărbunelui din această regiune este bituminoasă. PMC simplă este caracterizată radiologic prin mici opacităţi nodulare şi de obicei nu este simptomatică; totuşi, există un risc crescut pentru BPOC. Apariţia de noduli de dimensiuni mari (diametrul > 1 cm), localizaţi, de obicei, în lobii superiori, caracterizează BPOC complicată care, de cele mai multe ori, este simptomatică şi se asociază cu reducerea funcţiei pulmonare şi creşterea mortalităţii.

Berilioza

Expunerea la beriliu se produce în procesele de obţinere a aliajelor, în industria ceramică şi în cea electronică de tehnologie înaltă. Expunerea acută la beriliu poate produce rareori pneumonită acută, sau mult mai frecvent, o boală granulomatoasă cronică foarte asemănătoare cu sarcoidoza. Berilioza cronică, la fel ca sarcoidoza, se caracterizează din punct de vedere radiologic prin prezenţa de noduli pulmonari de-a lungul liniilor septale. Ca şi în sarcoidoză, pot apărea fie afectare restrictivă, fie obstructivă cu reducere D_{LCO} la testarea funcţiei pulmonare. Pentru diagnosticul beriliozei cronice este nevoie de bronhoscopie cu biopsie transbronşică. Cea mai eficientă modalitate de a diferenţia berilioza cronică de sarcoidoză este evaluarea hipersensibilităţii întârziate la beriliu

prin efectuarea testului de proliferare limfocitară, utilizând sânge sau limfocite obținute prin lavaj bronhoalveolar. Tratamentul constă în evitarea expunerii la beriliu și corticosteroizi.

PULBERI ORGANICE

Pulberi de bumbac (bissinoza)

Expunerea se produce în cursul procesului de uscare, amestecare și tragere în fire. În stadiile inițiale ale bissinozei, senzația de constricție toracică apare spre sfârșitul primei zile lucrătoare a săptămânii. În stadiile avansate, simptomele sunt prezente constant. După minimum 10 ani de expunere, apare obstrucția cronică a căilor respiratorii. La pacienții simptomatici, limitarea expunerii este esențială.

Praful de cereale

Muncitorii care transportă cereale sau cei care lucrează în morile de făină și semințe au risc crescut de a prezenta boli pulmonare legate de praful cerealier, asemănătoare cu BPOC. Simptomele sunt: tuse productivă, wheezing și dispnee. Testele funcționale pulmonare arată în mod tipic obstrucția căilor aeriene.

Plămânul fermierului

Expunerea la fân contaminat cu spori de actinomicete termofile poate determina apariția unei pneumonite de hipersensibilizare. Boala acută apare la maxim 8 ore de la expunere, cu febră, tuse și dispnee. În urma expunerilor repetate, se instalează boala pulmonară interstițială.

Agenți chimici toxici

Expunerea la agenții chimici care afectează plămânul se face prin intermediul gazelor sau al vaporilor. De exemplu, inhalarea de fum poate fi letală pentru pompieri și victimele unui incendiu prin diferite mecanisme. Intoxicația cu monoxid de carbon poate determina hipoxemie care pune în pericol viața victimei. Combustia materialelor plastice sau a poliuretanilor poate elibera agenți agenți toxici, inclusiv cianuri. Astmul bronșic ocupațional poate fi declanșat prin expunerea la diizocianții din poliuretani și la anhidridele acide din epoxizi. Gazul de radon, eliberat din sol, se poate acumula în clădiri, fiind un factor de risc pentru cancerul pulmonar.

PRINCIPII DE TRATAMENT

Tratamentul bolilor pulmonare determinate de factorii de mediu implică, de obicei, limitarea sau evitarea expunerii la substanța toxică respectivă. Bolile pulmonare interstițiale cronice (de exemplu, azbestoza, pneumoconioza minerului din minele de cărbune) nu răspund la tratamentul cu glucocorticoizi spre deosebire de afecțiunile acute determinate de expunerea la pulberi organice. Tratamentul astmului bronșic ocupațional (de exemplu, diizocianații) este același ca al astmului bronșic (Cap. 138), iar cel pentru BPOC ocupațional (de exemplu, bissinoza) urmează recomandările obișnuite pentru BPOC (Cap. 140).

Pentru mai multe detalii, vezi Balmes J. R., Speizer F. E.: Occupational and Environmental Lung Disease, cap. 256, p. 2121, în HPIM-18.

CAPITOLUL **140**

Boala pulmonară obstructivă cronică

DEFINIȚIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune caracterizată prin obstrucția fluxului respirator; așadar, testarea funcțională pulmonară este esențială pentru a pune acest diagnostic. Prezența obstrucției aeriene este determinată de scăderea raportului dintre volumul expirator maxim într-o secundă (VEMS sau FEV_1) și capacitatea vitală forțată (CVF sau FVC). Printre persoanele cu raport VEMS/CVF redus, severitatea obstrucției este determinată prin nivelul reducerii VEMS (Tabelul 140-1): ≥ 80% este stadiul I, 50-80% este stadiul II, 30-50% este stadiul III și < 30% este stadiul IV. Fumatul este factorul de risc major din mediul înconjurător pentru BPOC, risc care crește odată cu intensitatea fumatului (este cuantificat ca pachet-ani – 1 pachet de țigarete fumate pe zi, timp de un an, este egal cu 1 pachet-ani). Persoanele cu hipersensibilitate a căilor respiratorii și cu o oarecare expunere ocupațională (de exemplu, mine de cărbuni, mine de aur sau industria bumbacului) au, de asemenea, risc crescut pentru BPOC.

TABELUL 140-1 CRITERIILE GOLD PENTRU SEVERITATEA BPOC

Stadiul GOLD	Severitate	Simptome	Spirometrie
0	La risc	Tuse cronică, producere de spută	Normală
I	Ușoară	Cu sau fără tuse cronică sau producere de spută	VEMS/CVF < 0,7 și VEMS ≥ 80% anticipat
IIA	Moderată	Cu sau fără tuse cronică sau producere de spută	VEMS/CVF < 0,7 și VEMS ≥ 30% dar < anticipat
III	Severă	Cu sau fără tuse cronică sau producere de spută	VEMS/CVF < 0,7 și VEMS ≥ 30%, dar < 50% anticipat
IV	Foarte severă	Cu sau fără tuse cronică sau producere de spută	VEMS/CVF < 0,7 și VEMS < 30% anticipat ***sau*** VEMS < 50% anticipat cu insuficiență respiratorie sau semne de insuficiență cardiacă dreaptă

Abrevieri: GOLD, Global Initiative for Lung Disease.
Sursă: după Pauwels R. A. și colab.: *Am J Respir Cut Care Med* 163:1256, 2001; cu permisiune.

În țările în care se folosește pentru gătit arderea de combustibil biologic cu ventilație neadecvată, s-a raportat o incidență crescută de BPOC la femei. BPOC este o afecțiune progresivă; totuși, rata deteriorării funcției pulmonare scade adeseori foarte mult dacă este stopat fumatul. La indivizii sănătoși, VEMS atinge valoarea maximă în jurul vârstei de 24 de ani, urmează o fază de platou și apoi un declin gradual și progresiv. Subiecții pot dezvolta BPOC prin reducerea funcției pulmonare maxime atinse, scurtarea fazei de platou sau declinul accelerat al funcției pulmonare.

Adesea, simptomele apar doar în stadiul avansat al BPOC. În mod tipic, Pa_{O2} rămâne aproape normală până când VEMS scade la < 50% din valoarea anticipată. Hipercarbia și hipertensiunea pulmonară apar mai frecvent după ce VEMS scade sub 25% din valoarea anticipată. Pacienții care prezintă BPOC și VEMS similar pot prezenta simptome respiratorii și afectare funcțională foarte variate. BPOC determină adesea perioade de accentuare a simptomelor respiratorii (de exemplu, dispnee, tuse, producerea de spută) cunoscute ca exacerbări. Aceste exacerbări sunt frecvent declanșate de infecții bacteriene și/sau virale și se manifestă mai ales când BPOC devine mai severă; unii indivizi sunt mult mai susceptibili la dezvoltarea exacerbărilor decât alții cu același grad de obstrucție a căilor aeriene.

MANIFESTĂRI CLINICE

Anamneză

Pacienții cu BPOC au fumat o perioadă îndelungată (≥ 20 de pachete-ani de țigarete). Simptomele comune sunt tusea și producerea de spută; persoanele care prezintă tuse cronică cel puțin 3 luni pe an, mai mult de 2 ani consecutiv, sunt diagnosticați cu bronșită cronică. Cu toate acestea, bronșita cronică fără obstrucția căilor aeriene nu este inclusă în BPOC. Dispneea de efort este un simptom comun și incapacitant al BPOC. Efortul care implică partea superioară a corpului este în special dificil pentru pacienții cu BPOC. În boala avansată, sunt frecvente scăderea ponderală și cașexia. Hipoxemia și hipercarbia pot duce la retenție de lichide, cefalee matinală, tulburări ale somnului, eritrocitoză și cianoză.

Exacerbările devin din ce în ce mai frecvente pe măsură ce boala avansează și cel mai frecvent sunt declanșate de infecții respiratorii, adeseori cu o componentă bacteriană. Istoricul exacerbărilor anterioare reprezintă un factor predictiv pentru cele viitoare.

Examen fizic

Examenul fizic poate fi normal în fazele inițiale. Pe măsură ce boala avansează, semnele de hiperinflație devin din ce în ce mai proeminente, cu aspect de torace „în butoi" și diminuarea excursiilor diafragmatice. Se poate observa wheezing-ul expirator, dar acesta nu reflectă severitatea obstrucției și răspunsul la tratament. Prezența wheezing-ului localizat, persistent, și degetele hipocratice cresc posibilitatea de cancer pulmonar.

În timpul exacerbărilor BPOC, semnele de afectare respiratorie pot fi importante (tahicardie, tahipnee, utilizarea mușchilor respiratori și cianoza).

Examen radiologic

Radiografia toracică simplă poate evidenția hiperinflația, emfizemul și hipertensiunea pulmonară. Se efectuează de obicei pentru a exclude alte procese

patologice în timpul evaluărilor de rutină și pentru a exclude pneumonia în timpul exacerbărilor. CT toracic are sensibilitate mai mare în detectarea emfizemului, dar se efectuează de obicei în evaluarea bolii avansate când sunt luate în considerare opțiuni chirurgicale (de exemplu, reducerea volumului pulmonar sau transplantul de plămâni).

Teste funcționale pulmonare

Documentarea obiectivă a obstrucției respiratorii este esențială pentru diagnosticul BPOC. Stadializarea standard a BPOC se bazează pe spirometria postbronhodilatator. În BPOC, raportul VEMS/CVF este mai mic de 0,7. În pofida efortului respirator prelungit, pacientul nu este capabil să obțină un platou al CVF. Creșterea capacității pulmonare totale și a volumului rezidual, ca și scăderea capacității de difuziune a monoxidului de carbon, sunt tipice în emfizem.

Teste de laborator

Pentru a exclude deficitul sever de α_1AT, se recomandă testarea α_1-antitripsinei (α_1AT), de obicei prin măsurarea nivelului proteinei în circuitul sangvin. Terapia de augumentație (perfuzie i.v. săptămânal) se efectuează la pacienții cu deficit sever de α_1AT (de exemplu, PI Z). Puls-oximetria determină saturația O_2. Totuși, gazele arteriale sangvine sunt utile în evaluarea severității retenției de CO_2, precum și a tulburărilor echilibrului acido-bazic. În timpul exacerbărilor acute, gazele arteriale sangvine se evaluează la pacienții cu modificări ale statusului mintal, insuficiență respiratorie semnificativă, BPOC foarte sever și istoric de hipercarbie. Hemoleucograma completă este utilă în BPOC avansată pentru evaluarea eritrocitozei, care apare secundar hipoxemiei, și a anemiei, care pot agrava dispneea.

TRATAMENT BPOC

TRATAMENTUL ÎN AMBULATOR

Oprirea fumatului S-a demonstrat clar că oprirea fumatului încetinește alterarea funcției pulmonare și prelungește perioada de supraviețuire la pacienții cu BPOC. Deși funcția pulmonară nu se îmbunătățește de obicei substanțial după încetarea fumatului, rata declinului VEMS revine adesea la nivelul celei a nefumătorilor. Tratamentul farmacologic poate ajuta pacientul să oprească fumatul. Utilizarea terapiei de înlocuire a nicotinei (disponibilă sub formă de plasturi, gumă de mestecat, spray nazal sau inhalator oral) crește rata de stopare a fumatului; administrarea de bupropionă p.o. (150 mg x 2/zi după inițierea tratamentului cu 150 mg/zi, 3 zile) are, de asemenea, beneficii semnificative și se poate combina cu terapia de înlocuire a nicotinei. Vareniclinul, un agonist parțial al receptorilor acetilcolinici nicotinici, este util în oprirea fumatului. Toți adulții fumători (cu excepția gravidelor și în caz de contraindicații specifice) ar trebui să beneficieze de tratament medicamentos pentru oprirea fumatului.

Tratament nefarmacologic Reabilitarea pulmonară ameliorează dispneea și statusul funcțional, reducând perioada de spitalizare. Se recomandă vaccinarea anuală antigripală, ca și vaccinarea antipneumococică.

Bronhodilatatoare Deşi nu s-a demonstrat că aceste medicamente îmbunătăţesc periaoda de supravieţuire în BPOC, ele ameliorează semnificativ simptomele respiratorii. De asemenea, se pot administra agonişti β-adrenergici şi anticolinergice cu durată scurtă sau lungă de acţiune, şi derivaţii de teofilină.

Deşi medicaţia orală este asociată cu o rată mai mare de aderenţă, medicamentele administrate pe cale inhalatorie au mai puţine efecte secundare.

Pacienţii cu formă uşoară de boală pot fi trataţi cu un anticolinergic inhalant cu acţiune scurtă (de exemplu, ipratropium) sau un β-agonist cu acţiune scurtă (de exemplu, albuterol). În cazul formelor severe de boală, se administrează terapie combinată şi β-agonişti cu acţiune lungă şi/sau anticolinergice cu durată lungă de acţiune. Raportul strâns doză terapeutică/doză toxică al compuşilor de teofilină le limitează utilizarea, fiind necesare fie doze scăzute, fie monitorizarea regulată a nivelurilor serice.

Corticosteroizii Folosirea cronică a corticosteroizilor pe cale sistemică nu este recomandată în BPOC din cauza complicaţiilor multiple care pot apărea (osteoporoză, câştig ponderal, cataractă şi diabet zaharat). Deşi nu s-a demonstrat că steroizii inhalatori reduc viteza declinului VEMS în BPOC, aceste medicamente scad frecvenţa exacerbărilor la pacienţii cu BPOC grav. Combinaţiile de corticosteroizi inhalatori şi β-agonişti cu acţiune lungă scad frecvenţa exacerbărilor şi pot reduce mortalitatea – deşi acest lucru nu a fost demonstrat în mod concludent.

Oxigenul S-a demonstrat că oxigenoterapia pe termen lung reduce simptomele şi prelungeşte supravieţuirea la pacienţii cu BPOC şi hipoxemie cronică. Pentru a evidenţia necesitatea oxigenoterapiei este nevoie de măsurarea Pa_{O2} sau a saturaţiei de O_2 (SaO_2) după o perioadă de stabilitate. Pacienţii cu $Pa_{O2} \leq 55$ mmHg sau $SaO_2 \leq 88\%$ trebuie să primească O_2 pentru a creşte SaO_2 la $\geq 90\%$. De asemenea, oxigenoterapia este indicată la pacienţii cu Pa_{O2} 56-59 mmHg sau $SaO_2 \leq 89\%$ dacă se asociază cu semne şi simptome de hipertensiune pulmonară sau cord pulmonar. La pacienţii care îndeplinesc aceste condiţii se recomandă oxigenoterapia continuă deoarece numărul de ore pe zi de utilizare a oxigenului este direct proporţional cu prelungirea supravieţuirii. De asemenea, oxigenoterapia se recomandă la anumiţi pacienţi cu Pa_{O2} care scade în timpul somnului sau al efortului fizic, deşi studiile efectuate sunt mai puţin convingătoare.

Opţiuni chirurgicale pentru BPOC severă Există două tipuri principale de intervenţii chirurgicale pentru pacienţii cu BPOC severă. Reducerea chirurgicală a volumului pulmonar scade mortalitatea şi îmbunătăţeşte funcţia pulmonară la pacienţii cu emfizem cu predominanţa lobului superior şi capacitate de efort scăzută (după reabilitarea pulmonară). La pacienţii din grupul cu risc crescut (VEMS < 20% din valoarea anticipată şi distribuţie difuză a emfizemului sau capacitate de difuzie a monoxidului de carbon < 20% din valoarea anticipată) nu se recomandă intervenţia chirurgicală pentru reducerea volumului pulmonar. Transplantul pulmonar trebuie luat în considerare la pacienţii cu BPOC, obstrucţie severă de căi aeriene şi dizabilitate la vârste tinere în pofida terapiei medicale aplicate.

TRATAMENTUL EXACERBĂRILOR BPOC Exacerbările BPOC sunt o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Decizia cea mai importantă în managementul exacerbărilor BPOC privește necesitatea spitalizării. Deși nu există indicații definitive ale necesității spitalizării la pacienții cu BPOC, aceasta se impune dacă există acidoză respiratorie, hipoxemie agravată, BPOC grav subiacent, pneumonie sau situații sociale în care nu există condiții adecvate de susținere a tratamentului.

Tratamentul pentru exacerbările BPOC constă în: bronhodilatatoare, antibiotice și cure scurte de glucocorticoizi administrați sistemic.

Antibiotice Deoarece infecțiile bacteriene declanșează adeseori exacerbările BPOC, antibioterapia trebuie luată în considerare, în special în cazul creșterii volumului sputei sau al modificării culorii acesteia. Microorganismele frecvent implicate includ: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*. Alegerea antibioticului depinde de sensibilitatea locală la antibiotic, rezultatele culturilor de spută efectuate anterior și severitatea bolii. Trimetoprim-sulfametaxazolul, doxiciclina și amoxicilina reprezintă alegeri rezonabile în cazul BPOC ușoară sau moderată; la pacienți cu BPOC gravă și/sau exacerbări mai severe, se administrează antibiotice cu spectru larg de acțiune.

Bronhodilatatoarele Terapia bronhodilatatoare este esențială în exacerbările BPOC. Se utilizează agoniști β-adrenergici inhalatori cu acțiune scurtă (de exemplu, albuterol la 1-2 ore); adăugarea de anticolinergice aduce probabil beneficii (de exemplu, ipratropium la 4-6 ore). Inițial, se administrează bronhodilatatoare cu ajutorul unui nebulizator deoarece sunt ușor de administrat la pacienții cu insuficiență respiratorie. Trecerea la administrarea medicamentului cu un dispozitiv cu administrare dozată se poate face cu succes dacă pacientul și însoțitorii sunt instruiți adecvat.

Glucocorticoizii Steroizii administrați sistemic grăbesc rezoluția simptomelor și reduc recăderile sau exacerbările pentru o perioadă de maximum 6 luni. Dozarea nu este bine stabilită, dar 30-40 mg de prednison zilnic (sau un echivalent i.v.) este doza standard, pentru 10-14 zile. Hiperglicemia este cea mai frecvent raportată complicație și trebuie monitorizată.

Oxigenoterapia Adeseori, hipoxemia se agravează în timpul exacerbărilor BPOC. Trebuie administrat O_2 suplimentar pentru a menține $Sa_{O2} \geq 90\%$. Furnizarea unei cantități prea mari de O_2 poate agrava hipercarbia, în primul rând din cauza neconcordanței între ventilație și perfuzie. Scopul este furnizarea adecvată de O_2 pentru a obține o saturație de aproximativ 90%. De aceea, oxigenoterapia ar trebui să se axeze pe oferirea unei oxigenări adecvate fără a furniza în mod inutil o saturație crescută în O_2. Pacienții pot avea nevoie de O_2 și după externarea din spital până la rezolvarea completă a exacerbării.

Suport ventilator Studii numeroase sugerează că ventilația neinvazivă pe mască (NIV) poate îmbunătăți evoluția în exacerbările acute ale BPOC însoțite de insuficiență respiratorie (Pa_{CO2} > 45 mmHg). Contraindicațiile

NIV sunt: instabilitate cardiovasculară, afectarea statusului mintal, incapacitate de cooperare, secreţii abundente, anomalii sau traumatisme faciale, obezitate morbidă sau arsuri extinse. Hipercarbia progresivă, hipoxemia refractară, alterarea statusului mintal care împiedică folosirea NIV, instabilitatea hemodinamică şi stopul respirator impun intubaţia endotraheală pentru ventilaţie mecanică. Pentru a evita apariţia auto-PEEP este necesar un timp expirator suficient.

Pentru mai multe detalii, vezi Reilly J. J. Jr., Silverman E. K., Shapiro S. D.: Obstructive Pulmonary Disease, cap. 260, p. 2151, în HPIM-18.

CAPITOLUL 141
Pneumonia, bronșiectaziile și abcesul pulmonar

PNEUMONIA

Pneumonia, adică infecţia parenchimului pulmonar, se clasifică în: pneumonii dobândite în comunitate şi pneumonii nosocomiale. Ultima categorie este subdivizată în pneumonii dobândite în spital şi pneumonii asociate ventilaţiei; se asociază cu spitalizare ≥ 48 de ore, spitalizare ≥ 2 zile în ultimele 3 luni, dializă cronică, tratament perfuzabil administrat la domiciliu, îngrijirea plăgilor la domiciliu sau contactul cu un pacient cu infecţie rezistentă la mai multe antibiotice (MDR-*multidrug-resistant*).

FIZIOPATOLOGIE

- Patogenii microbieni pătrund în tractul respirator inferior prin aspirarea din orofaringe (cea mai frecventă cale), prin inhalarea de picături respiratorii contaminate, pe cale sangvină sau prin contiguitate de la pleura sau spaţiul mediastinal infectat.
- Înainte ca boala să se manifeste, particulele infectate depăşesc capacitatea macrofagelor şi a altor componente ale sistemului imunitar (de exemplu, proteinele A şi D din surfactant) de a elimina bacteriile.
- Pneumonia clasică (reprezentată de cea produsă de *Streptococcus pneumoniae*) prezintă un pattern lobar şi evoluează în patru faze caracterizate prin modificări alveolare:
  - edem: exsudatul proteic este prezent în alveole;
  - hepatizare roşie: în exsudatul intraalveolar sunt prezente eritrocite şi neutrofile;

  - hepatizare gri: neutrofilele și depozitele fibrinoase sunt abundente;
  - rezoluție: macrofagele reprezintă tipul celular predominant.
- În pneumonia de ventilație, bronșiolita respiratorie poate precede un infiltrat aparent radiologic.

PNEUMONIILE DOBÂNDITE ÎN COMUNITATE

Microbiologie

Cu toate că multe bacterii, virusuri, fungi și protozoare pot cauza acest tip de pneumonie, majoritatea cazurilor sunt cauzate de relativ puțin agenți patogeni. În > 50% dintre cazuri, nu poate fi determinată etiologic.

- Bacteriile tipice sunt: *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus*, precum și bacterii Gram-negative ca *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*.
- Microorganismele atipice includ: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*, specii de *Legionella*, precum și virusuri respiratorii (de exemplu, virusul gripal, adenovirusuri, virusul sincițial respirator).
  - La 18% dintre cazurile de pneumonie dobândită în comunitate și care necesită spitalizare, cauza este un virus.
  - 10-15% dintre cazurile de pneumonie dobândită în comunitate sunt polimicrobiene și implică o combinație de microorganisme tipice sau atipice.
- Implicarea anaerobilor, care joacă un rol semnificativ în acest tip de pneumonii doar când aspirația precede apariția manifestărilor clinice cu zile sau săptămâni, produce adeseori empiem semnificativ.

Epidemiologie

Pneumoniile dobândite în comunitate afectează anual aproximativ 4 milioane de adulți în Statele Unite, 80% dintre ei fiind tratați în ambulator; cauzează 45 000 de decese anual și se asociază cu costuri anuale de 9-10 miliarde de dolari.

- Sunt mai frecvente la vârste extreme (adică < 4 ani și > 60 de ani).
- Factorii de risc includ: alcoolismul, astmul bronșic, imunosupresia, instituționalizarea și vârsta ≥ 70 de ani (vs. 60-69 de ani).
- Există mulți factori – de exemplu, fumatul, boala pulmonară obstructivă cronică, colonizarea cu *S. aureus* meticilino-rezistent (MRSA), spitalizare sau terapie cu antibiotice recentă – care influențează tipurile de agenți patogeni care trebuie luați în considerare în diagnosticul etiologic.

Manifestări clinice

Manifestările clinice includ: febră, frisoane, tuse (fie neproductivă, fie productivă cu spută mucoidă, purulentă sau roșiatică), durere toracică de tip pleuritic și dispnee.

- Pot apărea și alte simptome: greață, vărsături, diaree, stare de oboseală, cefalee, mialgii și artralgii.
- Pacienții vârstnici pot prezenta simptome atipice, cum ar fi stare de confuzie, dar puține alte simptome.
- La examinarea fizică, se observă tahipnee, vibrații vocale crescute sau scăzute, matitate la percuție –reflectând cosolidarea sau prezența de lichid pleural, raluri crepitante, zgomote respiratorii bronșice, frecătură pleurală.

Diagnostic

Sunt necesare atât confirmarea diagnosticului, cât și evaluarea posibilei etiologiei. Deși nu există date care să demonstreze că tratamentul direcționat pe patogeni specifici este superior celui empiric, un diagnostic etiologic permite restrângerea regimului empiric, identificarea germenilor cu implicații asupra siguranței publice (de exemplu, *Mycobacterium tuberculosis*, virusul gripal) și monitorizarea tendinței de susceptibilitate antibiotică.

- Adeseori este necesară *radiografia toracică* pentru a diferenția pneumonia dobândită în comunitate de alte afecțiuni, în special dacă sensibilitatea și specificitatea caracteristicilor fizice pentru pneumonia comunitară sunt doar de 58% și, respectiv, 67%.
  - CT toracic poate fi util la pacienții cu suspiciune de pneumonie postobstructivă;
  - Unele aspecte radiologice sugerează etiologia; de exemplu, prezența de pneumatocele sugerează pneumonia cu *S. aureus*.
- *Proba de spută* trebuie să conțină > 25 de polimorfonucleare și < 10 celule epiteliale scuamoase pe fiecare câmp al microscopului la o mărire puternică pentru a fi adecvată pentru cultură. Sensibilitatea culturilor de spută este foarte variabilă; în cazurile de pneumonie pneumococică dovedită, sensibilitatea la identificarea bacteriei este ≤ 50%.
- *Hemoculturile* sunt pozitive la 5-14% dintre cazuri, cel mai frecvent obținându-se *S. pneumoniae*. Hemocultura este opțională pentru pacienții cu pneumonie comunitară, dar este obligatorie la cei cu risc înalt (de exemplu, în caz de hepatopatie cronică sau asplenie).
- Poate fi utilă *testarea urinară* a antigenului pentru *S. pneumoniae* sau *Legionella pneumophila*.
- *Serologie*: un nivel de patru ori mai mare al anticorpilor IgM ajută la diagnosticarea pneumoniei cauzată de anumiți agenți patogeni; totuși, timpul necesar pentru a obține rezultatul final limitează utilizarea serologiei.

TRATAMENT — **Pneumonia dobândită în comunitate**

DECIZIA DE SPITALIZARE

- Există două tipuri de seturi de criterii pentru identificarea pacienților care trebuie spitalizați. Nu este stabilit clar care set este superior, fiind necesar să se ia în considerare factorii relevanți pentru fiecare pacient în parte.
  - Indexul severității pneumoniei (PSI): punctele sunt acordate pentru 20 de variabile, printre care vârsta, afecțiunile asociate, anomalii ale examenului fizic sau ale testelor de laborator. În funcție de aceste valori, pacienții sunt împărțiți în cinci clase de risc al mortalității.
  - CURB-65: sunt luate în considerare cinci variabile: confuzie (C), uree > 7 mmol/L (U); rata respiratorie ≥ 30/min (R); presiunea sangvină sistolică ≤ 90 mmHg sau diastolică ≤ 60 mmHg (B) și vârsta ≥ 65 de ani (65). Pacienții cu scor 0 sunt tratați la domiciliu, cei cu scor 2 trebuie spitalizați, iar cei cu un scor ≥ 3 necesită tratament în secția de terapie intensivă.

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- Recomandările pentru tratamentul antibiotic empiric în cazul pneumoniei comunitare sunt redate în Tabelul 141-1. Recomandările sunt țintite pe *S. pneumoniae* și patogenii atipici; datele retrospective sugerează că această abordare scade rata mortalității.
- Pacienții tratați inițial cu antibiotice administrate intravenos pot trece la administrare orală când pot ingera și absorbi medicamentele, sunt stabili hemodinamic și starea clinică s-a îmbunătățit.
- În trecut, tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate avea o durată de 10-14 zile, dar un tratament cu fluorochinolone timp de 5 zile este suficient pentru cazurile necomplicate. În cazurile cu bacteriemie, infecție metastatică sau cu un agent patogen virulent și în cazurile severe, tratamentul se face pe o perioadă mai lungă.
- Febra și leucocitoza se rezolvă de obicei în 2-4 zile. Pacienții care nu răspund la tratament după 3 zile trebuie reevaluați, luând în considerare diagnostice alternative, rezistența la antibiotice și a agentului patogen sau posibilitatea administrării greșite a unui medicament.

Complicații

Complicațiile frecvente ale pneumoniei dobândite în comunitate sunt: insuficiența respiratorie, șocul și insuficiența multiorganică, coagulopatii și exacerbări ale afecțiunilor coexistente. Infecția metastatică (de exemplu, abcesul cerebral, endocardita) apare rareori, dar necesită tratament de urgență.

- Abcesul pulmonar poate apărea în asociație cu aspirația sau infecția cauzată de un singur patogen implicat în pneumonia dobândită în comunitate (de exemplu, MRSA dobândit în comunitate sau *P. aeruginosa*). Se efectuează drenaj și se administrează antibiotice adecvate.
- Orice exsudat pleural semnificativ trebuie diagnosticat și tratat. Dacă lichidul are pH < 7, un nivel al glucozei < 2,2 mmol/L și al lactat dehidrogenazei > 1 000 U sau conține bacterii (sau în culturi), trebuie drenat, fiind necesar un tub de dren toracic.

Supraveghere

Modificările radiologice toracice se remit după 4-12 săptămâni. Pacienții trebuie vaccinați antigripal și antipneumococic (dacă este necesar).

PNEUMONIA NOSOCOMIALĂ (VEZI, DE ASEMENEA, CAP. 87)

■ PNEUMONIA ASOCIATĂ VENTILAȚIEI

Microbiologie

Agenții etiologiei potențiali sunt patogenii MDR și non-MDR; dominanța diferiților patogeni depinde de durata spitalizării în perioada de infecție.

Epidemiologie, fiziopatologie și manifestări clinice

Prevalența estimată pentru pneumonia asociată ventilației este de 6-52 de cazuri la 100 de pacienți cu rata de risc cea mai crescută în primele 5 zile de ventilație mecanică.

TABELUL 141-1 ANTIBIOTICE PENTRU TRATAMENTUL EMPIRIC AL PNEUMONIEI DOBÂNDITE ÎN COMUNITATE

În ambulator

Pacient anterior sănătos, care nu a primit antibiotice în ultimele 3 luni:

- Un macrolid [claritromicină (500 mg p.o. x 2/zi) sau azitromicină (500 mg p.o. o dată, apoi 250 mg/zi) ***sau***
- Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi)

Comorbidități sau tratament antibiotic în ultimele 3 luni: se alege o alternativă din diferite clase

- O fluorochinolonă respiratorie [moxifloxacină (400 mg p.o. pe zi), gemifloxacină (320 mg p.o. pe zi) sau levofloxacină (750 mg p.o. pe zi)] ***sau***
- Un agent beta-lactamic [de preferat: amoxicilină în doze mari (1 g x 3/zi) sau amoxicilină/clavulanat (2 g x 2/zi); alternative: ceftriaxonă (1-2 g i.v. pe zi), cefpodoximă (200 mg p.o. x 2/zi) sau cefuroxim (500 mg p.o. x 2/zi) ***plus*** un macrolid][a]

În zonele cu frecvență crescută a unui nivel înalt al rezistenței pneumococice la macrolide[b], se iau în considerare alternativele listate mai sus pentru pacienții cu comorbidități.

Pacienți spitalizați, dar nu în ATI

- O fluorochinolonă respiratorie [moxifloxacină (400 mg p.o. sau i.v. pe zi), gemifloxacină (320 mg p.o. pe zi) sau levofloxacină (750 mg p.o. sau i.v. pe zi)]
- Un beta-lactam[c] [cefotaxim (1-2 g i.v. la 4-6 ore) sau ertapenem (1 g i.v. pe zi la pacienții selectați)] ***plus*** un macrolid[d] [claritromicină sau azitromicină p.o. (ca mai sus, pentru pacienții anterior sănătoși) sau azitromicină i.v. (1 g o dată, apoi 500 mg pe zi)]

Pacienți spitalizați, în ATI

- Un agent beta-lactamic[e] [cefotaxim (1-2 g i.v. la 8 ore), ceftriaxonă (2 g i.v. pe zi) sau ampicilină-sulbactam (2 g i.v. la 8 ore)] ***plus***
- Azitromicină sau o fluorochinolonă (ca mai sus, pentru pacienții spitalizați, dar nu în ATI)

Preocupări speciale

Dacă se suspicionează *Pseudomonas*:

- Un agent beta-lactamic antipneumococic, antipseudomonas [piperacilină/tazobactam (4,5 g i.v. la 6 ore), cefepim (1-2 g i.v. la 12 ore), imipenem (500 mg i.v. la 6 ore) sau meropenem (1 g i.v. la 8 ore)] ***plus*** ciprofloxacină (400 mg i.v. la 12 ore) sau levofloxacină (750 mg i.v. pe zi)
- Un agent beta-lactamic (listat mai sus) ***plus*** un aminoglicozid [amikacină (15 mg/kg pe zi) sau tobramicină (1,7 mg/kg pe zi) ***plus*** azitromicină
- Un agent beta-lactamic[f] (listat mai sus) ***plus*** un aminoglicozid ***plus*** o fluorochinolonă antipneumococică

Dacă se suspicionează CA-MRSA

- Se adaugă limezolid (600 mg i.v. la 12 ore) sau vancomicină (1 g i.v. la 12 ore)

[a] Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) este o alternativă la macrolide.
[b] CMI > 16 μg/mL la 25% dintre microorganisme izolate.
[c] La pacienții alergici la penicilină se utilizează o fluorochinolonă respiratorie.
[d] Doxiciclină (100 mg i.v. la 12 ore) este o alternativă la macrolide.
[e] La pacienții alergici la penicilină se utilizează o fluorochinolonă respiratorie și aztreonam (2 g i.v. la 8 ore).
[f] La pacienți alergici la penicilină se substituie aztreonamul.
Abrevieri: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent comunitar.

- Există trei factori importanţi în patogeneza pneumoniei asociate ventilaţiei: colonizarea orofaringelui cu microorganisme patogene, aspiraţia acestor microorganisme în tractul respirator inferior şi compromiterea mecanismelor de apărare ale gazdei.
- Manifestările clinice sunt similare altor tipuri de pneumonie.

Diagnostic

În general, această afecţiune este supradiagnosticată, de aceea sunt necesare culturi cantitative pentru a determina încărcătura bacteriană, cu scopul de a deosebi colonizările de infecţia adevărată; cu cât probele pentru diagnostic sunt obţinute mai distal în arborele respirator, cu atât rezultatele sunt mai specifice.

TRATAMENT **Pneumonia asociată ventilației**

- Vezi tabelul 141-2 pentru opţiuni de tratament empiric în cazul pneumoniilor nosocomiale.
  - Rata crescută a mortalităţii se asociază cu tratament empiric iniţial inadcvat.
  - Când microorganismul cauzator este identificat, tratamentul trebuie modificat.
  - Ameliorarea simptomelor se produce în 48-72 de ore de la iniţierea antibioterapiei.
- Eşecul tratamentului nu este neobişnuit, în special când sunt implicaţi patogeni MRD; MRSA şi *P. aeruginosa* se asociază cu un risc de eşec al tratamentului.
- Complicaţiile pneumoniei asociate ventilaţiei includ: prelungirea perioadei de ventilaţie, a perioadei de şedere în ATI şi pneumonia necrozantă cu hemoragie pulmonară sau bronşiectazie. Acest tip de pneumonie prezintă un risc crescut de mortalitate.
- Strategiile eficiente de profilaxie a pneumoniei asociate cu ventilaţia sunt enumerate în Tabelul 141-3.

PNEUMONIILE NOSOCOMIALE

Mai puţin studiate ca pneumoniile asociate ventilaţiei, acest tip de pneumonie implică patogeni non-MDR. De asemenea, pot fi implicaţi frecvent şi germeni anaerobi din cauza riscului crescut de macroaspiraţie la pacienţii neintubaţi.

BRONŞIECTAZIA

Etiologie şi epidemiologie

Bronşiectazia este o dilatare anormală şi permanentă a bronhiilor; poate fi focală (din cauza obstrucţiei) sau difuză (din cauza unui proces sistemic sau infecţios). Cauzele broşiectaziei pot fi infecţioase sau neinfecţioase.

- Epidemiologia variază mult în funcţie de etiologia subiacentă; în general, incidenţa bronşiectaziei creşte cu vârsta şi este mai frecventă la femei faţă de bărbaţi.
- 25-50% dintre cazurile de bronşiectazie sunt idiopatice.

Patogeneză

Cel mai des citat mecanism al bronşiectaziei infecţioase este „ipoteza cercului vicios", în care susceptibilitatea la infecţii şi clearance-ul mucociliar insuficient determină colonizarea microbiană a arborelui bronşic. Mecanismele propuse pentru bronşiectaziile neinfecţioase includ reacţiile mediate imun care

TABELUL 141-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC EMPIRIC AL PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE

Pacienți fără factori de risc pentru patogeni MDR
Ceftriaxonă (2 g i.v. la 24 de ore) ***sau***
Moxifloxacin (400 mg i.v. la 24 de ore), ciprofloxacină (400 mg i.v. la 24 de ore) sau levofloxacină (750 mg i.v. la 24 de ore) ***sau***
Ampicilină/sulbactam (3 g i.v. la 6 ore) ***sau***
Ertapenem (1 g i.v. la 24 de ore)
Pacienți cu factori de risc pentru patogeni MDR
1. Un agent β-lactamic;
Ceftazidim (2 g i.v. la 8 ore) sau cefepim (2 g i.v. la 8-12 ore) ***sau***
Piperacilină/tazobactam (4,5 g i.v. la 6 ore), imipenem (500 mg i.v. la 6 ore sau 1 g i.v. la 8 ore) sau meropenem (1 g i.v. la 8 ore) ***plus***
2. Un al doilea agent activ împotriva germenilor Gram-negativi:
Gentamicină sau tobramicină (7 mg/kg i.v. la 24 de ore) sau amikacină (20 mg/kg i.v. la 24 de ore) ***sau***
Ciprofloxacină (400 mg i.v. la 8 ore) sau levofloxacină (750 mg i.v. la 24 de ore) ***plus***
3. Un agent activ împotriva germenilor gram-pozitivi:
Linezolid (600 mg i.v. la 12 ore) ***sau***
Vancomicină (15 mg/kg, până la 1 g i.v. la 12 ore)

afectează peretele bronșic și deformarea parenchimului ca rezultat al fibrozei pulmonare (de exemplu, fibroza postiradiere sau fibroza pulmonară idiopatică).

Manifestări clinice

În mod tipic, pacienții acuză o tuse persistentă productivă, cu expectorație purulentă.

- Examenul clinic evidențiază raluri și wheezing la auscultația pulmonară; de asemenea, ocazional, pacienții prezintă degete hipocratice.
- În perioada de exacerbare acută, cantitatea de spută crește, aceasta devenind purulentă.

Diagnostic

Diagnosticul de bronșiectazie se bazează pe manifestările clinice asociate cu cele radiologice, de exemplu, aspectul de „șine de tramvai" sau „semnul inelului" (în incidența transversală, o zonă în care căile respiratorii au diametrul de cel puțin 1,5 ori mai mare decât vasele din jur), îngroșarea pereților sau spații chistice proeminente.

TRATAMENT Bronșiectazie

Tratamentul bronșiectaziei infecțioase are ca scop controlul infecției active, creșterea clearance-ului secrețiilor transbronșice și a igienei bronșice.

TABELUL 141-3 MECANISME PATOGENICE ŞI STRATEGII DE PREVENIRE PENTRU PNEUMONIA ASOCIATĂ VENTILAŢIEI

Mecanisme patogenice	Strategii de prevenire
Colonizarea orofaringelui cu bacterii patogene	
Eliminarea florei normale	Evitarea tratamentelor antibiotice prelungite
Aspiraţie orofaringiană în momentul intubaţiei	Cură de scurtă durată de antibiotice profilactice pentru pacienţii comatoşi[a]
Reflux gastroesofagian	Hrănire enterală postpilorică[b]; evitarea reziduurilor gastrice, agenţi prokinetici
Proliferare excesivă a bacteriilor în stomac	Agenţi profilactici care cresc pH-ul gastric[b]; decontaminare selectivă a tractului digestiv cu antibiotice neabsorbabile[b]
Infecţii încrucişate de la alţi pacienţi colonizaţi	Igiena mâinilor, în special cu produse pe bază de alcool; educaţie intensivă în legătură cu controlul infecţiilor[a]; izolare; curăţare adecvată a echipamentului neutilizabil
Aspiraţie de volume mari	Intubaţie orotraheală; evitarea sedării; decompresia obstrucţiei intestinului subţire
Microaspiraţie în jurul sondei endotraheale	
Intubaţie endotraheală	Ventilaţie noninvazivă[a]
Durata prelungită a ventilaţiei	Trezire zilnică din sedare[a], Protocoale de „înţărcare"[a]
Alterarea funcţiei de înghiţire	Traheostomie[a] percutanată timpurie
Secreţii acumulate deasupra sondei endotraheale	Ridicarea capului patului[a]; aspiraţie continuă a secreţiilor subglotice cu o sondă endotraheală specială[a]; evitarea reintubării; minimizarea sedării şi a transportului pacientului
Alterarea mecanismelor de apărare la nivelul tractului respirator inferior	Controlul atent al glicemiei[b]; scăderea pragului de transfuzie a hemoglobinei; formule specializate de hrănire enterală

[a] Aceste strategii s-au dovedit eficiente în cel puţin un studiu controlat.

[b] Strategii care s-au demonstrat negative în trialuri randomizate sau care au avut rezultate controversate.

- Exacerbările acute se tratează cu antibiotice (7-10 zile) contra unui microorganism prezumtiv sau identificat; *H. influenzae* și *P. aeruginosa* sunt izolați frecvent.
- Pentru a îmbunătăți clearance-ul secreției trans-bronșice sunt recomandate: hidratare, mucolitice, aerosalizare cu bronhodilatatoare și agenți hiperosmolari (de exemplu, soluție salină hipertonă), fizioterapie toracică.
- Pacienții care prezintă ≥ 3 recurențe pe an beneficiază de tratament antibiotic supresiv pentru a reduce la minimum încărcătura bacteriană și frecvența exacerbărilor.
- În anumite cazuri, trebuie luată în considerare intervenția chirurgicală (inclusiv transplantul pulmonar).

ABCESUL PULMONAR

Microbiologie

Abcesul pulmonar – infecție pulmonară care determină necroza parenchimului pulmonar – poate fi produsă de o varietate de microorganisme. Etiologia depinde, în parte, și de caracteristicile gazdei.

- Pacienții anterior sănătoși au risc crescut de infecții cu bacterii (de exemplu, *S. aureus, Streptococcus milleri, K. pneumoniae, Streptococcus* grup A) și paraziți (de exemplu, *Entamoeba histolityca, Paragonimus westermani, Strongyloides stercoralis*).
- Pacienții predispuși la aspirație au risc mai crescut de infecție cu: bacterii anaerobe, *S. aureus, P. aeruginosa* și *F. necrophorum* (leziuni embolice), fungi endemici și mycobacterii.
- Pacienții imunocompromiși sunt susceptibili la: *M. tuberculosis, Nocardia asteroides, Rhodococcus equi*, specii de *Legionella, Enterobacteriaceae*, specii de *Aspergillus* și *Cryptococcus*.

Manifestări clinice

Abcesele pulmonare nespecifice – în mod tipic considerate a fi produse de microorganisme anaerobe – se manifestă ca o infecție trenantă cu stare de oboseală, tuse productivă, febră, pierdere în greutate și anemie. Pacienții pot prezenta respirație urât mirositoare și infecții periodontale cu pioree sau gingivită.

Diagnostic

Examinarea imagistică de elecție este CT pentru delimitarea precisă a leziunilor.

- Se pot efectua culturi din spută pentru a detecta bacteriile aerobe, dar nu se pot realiza pentru bacterii anaerobe.
- Probele din fluidul pleural sau din lavajul bronhoalveolar pot fi utile dacă sunt procesate prompt și adecvat pentru bacteriile anaerobe.

TRATAMENT **Abcesul pulmonar**

Tratamentul depinde de etiologia suspicionată sau stabilită.

- Majoritatea infecțiilor produse de bacteriile anaerobe trebuie tratate inițial cu clindamicină (600 mg i.v. x 4/zi). Orice combinație de β-lactam/inhibitor de β-lactanază reprezintă o alternativă.

- Trecerea de la tratamentul parenteral la cel oral se poate face după ce pacientul este afebril şi starea lui clinică s-a îmbunătăţit.
- Deşi durata tratamentului este variabilă, se recomandă ca tratamentul oral să fie continuat până când testele imagistice arată că leziunile pulmonare au dispărut sau s-a format o mică cicatrice stabilă.
- Febra care persistă încă 5-7 zile după începerea tratamentului antibiotic sugerează ineficienţa tratamentului şi este necesară excluderea unor factori ca: obstrucţia, empiemul complicat şi implicarea unor bacterii rezistente la antibiotice.
  - Ameliorarea stării clinice cu scăderea febrei apare de obicei în 3-5 zile, iar afebrilitatea se produce în 5-10 zile.
  - Dacă febra persistă 7-14 zile, se efectuează o bronhoscopie sau alte teste diagnostice pentru a evalua mai bine modificările anatomice şi caracteristicile microbiologice.

Pentru mai multe detalii, vezi Mandell L. A., Wunderink R.: Pneumonia, cap. 257, p. 2130; şi Baron R. M., Bartlett J. G.: Bronchiectasis and Lung Abcess, cap. 258, p. 2142, în HPIM-18.

CAPITOLUL 142
Tromboembolismul pulmonar şi tromboza venoasă profundă

DEFINIŢIE ŞI ISTORIC NATURAL

Tromboembolismul venos include tromboza venoasă profundă (TVP) şi tromboembolismul pulmonar (TEP). TVP este rezultatul formării unui cheag de sânge într-o venă mare, de obicei la nivelul membrelor inferioare. TEP este consecinţa unei TVP, în care un tromb venos este dislocat de la locul de formare şi ajunge în circulaţia arterială pulmonară. Aproximativ 50% dintre pacienţii cu TVP la nivelul venelor pelviene sau proximale ale membrului inferior dezvoltă TEP, care, de cele mai multe ori, este asimptomatic. Tromboza venoasă izolată a gambei are un risc mai scăzut de producere a TEP. Deşi TVP este tipic legată de formarea de trombi la nivelul venelor piciorului şi/sau ale pelvisului, cateterele venoase au crescut riscul de apariţie a TVP şi la nivelul membrelor superioare. În absenţa TEP, complicaţia majoră a TVP este sindromul postflebitic, care produce edem cronic al piciorului şi disconfort din cauza lezării valvelor venoase la nivelul membrului afectat. În forma sa cea mai severă, sindromul postflebitic determină apariţia de ulcere cutanate. TEP este adeseori fatal, de obicei din cauza insuficienţei ventriculare drepte progresive. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică este o altă complicaţie pe termen lung a TEP.

Au fost identificați și unii factori genetici (factorul V Leyden și mutația G20210A a protrombinei, dar s-a demonstrat că aceștia sunt implicați doar în puține dintre cazurile de boală tromboembolică venoasă. Au fost identificați și alți factori de risc, cum ar fi: imobilizarea în cursul călătoriilor prelungite, cancerul, obezitatea, fumatul, intervențiile chirurgicale, traumatismele, sarcina, anticoncepționalele orale și tratamentul de substituție hormonală postmenopauză. Afecțiunile care cresc riscul de tromboembolism venos sunt: cancerul și sindromul anticorpilor antifosfolipidici.

EVALUARE CLINICĂ

Anamneză

TVP se manifestă adeseori prin disconfort progresiv la nivelul gambei. În cazul TEP, cel mai frecvent simptom este dispneea. Durerea toracică, tusea sau hemoptizia pot indica un infarct pulmonar cu iritație pleurală. În cazul unui TEP masiv, poate apărea sincopa.

Examinare fizică

Tahipneea și tahicardia sunt frecvent prezente în TEP. La examenul cordului se pot evidenția: vene jugulare turgescente și componenta pulmonară a zgomotului 2 (P_2) accentuată, ca și subfebrilitatea. Hipotensiunea arterială și cianoza sugerează un TEP masiv. Examenul fizic în cazul TVP poate evidenția doar o sensibilitate ușoară în gambă. Totuși, în cazul unui TVP masiv, se poate observa edemul marcat al coapsei și durere inghinală.

Examene de laborator

Nivelul normal al D-dimerului plasmatic (< 500 μg/mL prin tehnica ELISA) elimină diagnosticul de TEP la pacienții cu posibilitate mică de a avea TEP, deși pacienții spitalizați au deseori un nivel crescut din cauza altor procese patologice. Deși în TEP pot fi observate hipoxemia și un gradient al O_2 alveolar-O_2 arterial crescut, dozarea gazelor sangvine arteriale este rareori utilizată în diagnosticul TEP. Creșterea nivelului troponinei serice, al proteinei plasmatice care leagă acizii grași și al peptidului natriuretic cerebral se asociază cu creșterea riscului de complicații și mortalitate în TEP. Electrocardiograma poate evidenția semnul S1Q3T3 în TEP, dar această caracteristică nu apare frecvent.

Examinări imagistice

Ultrasonografia poate detecta TVP prin demonstrarea pierderii compresibilității venoase normale. Când se combină cu examinarea Doppler a fluxului venos, detectarea DVT prin ultrasonografie este excelentă. La pacienții la care studiul ecografic nu a pus diagnosticul, se pot efectua CT și RMN. Flebografia de contrast este foarte rar necesară. Aproximativ 50% dintre pacienții cu TEP nu prezintă dovezi imagistice pentru TVP.

În TEP, radiografia toracică poate fi normală. Deși nu se observă de obicei, manifestările clasice ale TEP pe radiografia toracică sunt olighemia focală și densități periferice în formă de bandă. CT toracic cu administrare i.v. de substanță de contrast este principala explorare imagistică pentru diagnosticul TEP. Scintigrama de ventilație este utilizată în principal pentru pacienții care nu tolerează substanța de contrast. Ecocardiografia transtoracică este utilă în evaluarea hipokineziei ventriculare drepte cu TEP moderat până la masiv, dar nu se utilizează de obicei pentru diagnosticarea TEP. Ecocardiografia transesofagiană poate fi utilizată pentru identificarea TEP central masiv când nu se

poate efectua CT cu contrast (de exemplu, insuficienţa renală sau alergie severă la substanţa de contrast). Odată cu apariţia CT toracic de contrast pentru diagnosticul TEP, angiografia pulmonară este astăzi rareori efectuată.

Abordarea diagnostică integrată

În cazul suspiciunii clinice de TVP sau TEP, este necesară o abordare diagnostică integrată. În cazul persoanelor cu probabilitate clinică scăzută pentru TVP sau cu probabilitate mică sau moderată de TEP, se poate utiliza dozarea D-dimerului pentru a determina dacă sunt necesare şi alte examinări imagistice. În Fig. 142-1 este prezentat un algoritm al studiilor imagistice citate în diagnosticul TVP şi TEP. Diagnosticul diferenţial al TVP include ruperea unui chist Baker şi celulita. Pentru TEP, diagnosticul diferenţial este mult mai vast şi include: pneumonia, infarctul miocardic acut şi disecţia de aortă.

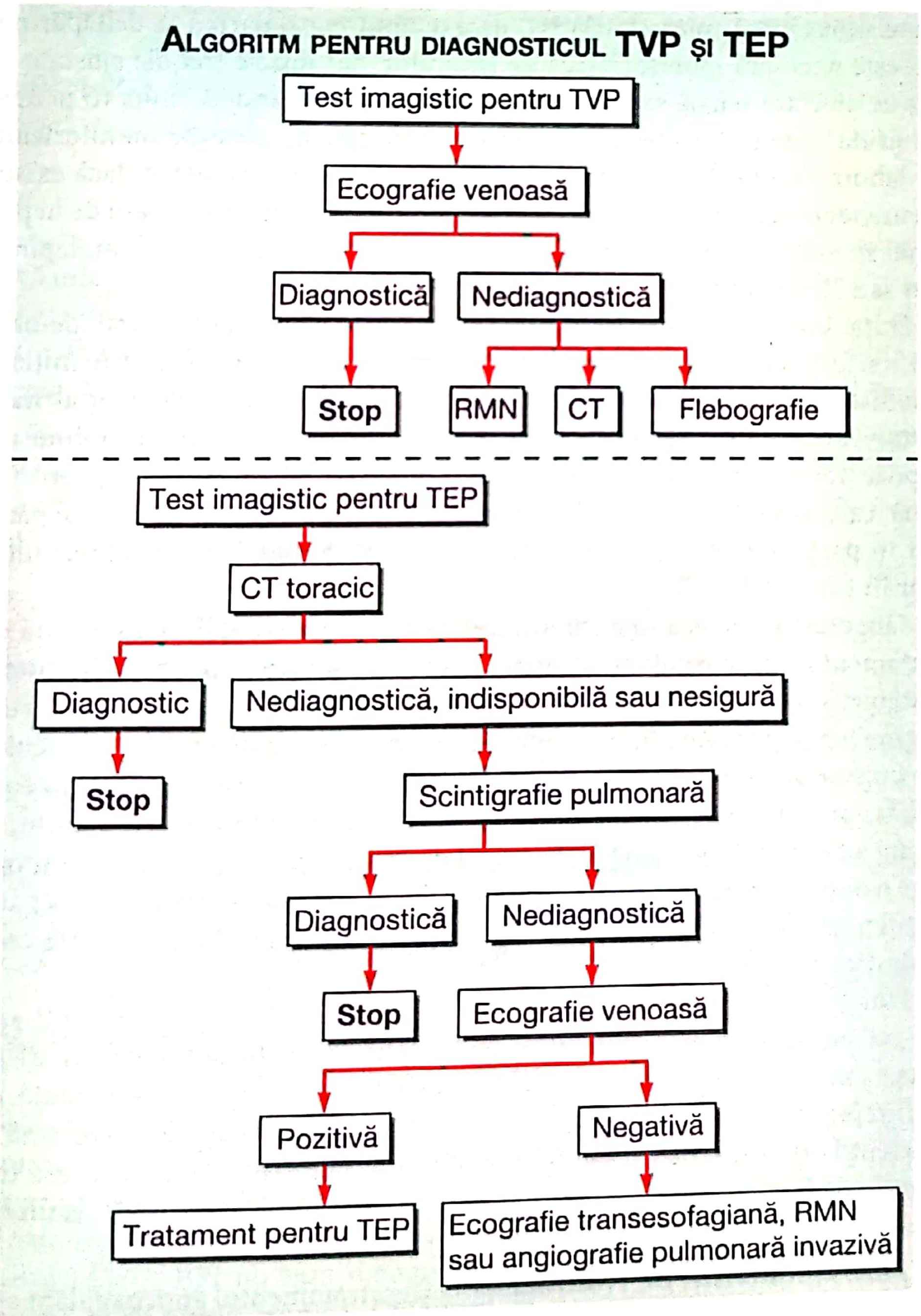


FIGURA 142-1 Examinări imagistice utilizate pentru diagnosticul TVP şi TEP.

TRATAMENT **Tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar**

ANTICOAGULARE Deși medicamentele anticoagulante nu lizează cheagurile deja existente în TVP sau TEP, ele limitează formarea ulterioară de trombi și permit apariția fibrinolizei. Pentru a se produce o anticoagulare promptă și efectivă, se utilizează ca tratament inițial al tromboembolismului venos medicamente anticoagulante cu administrare parenterală. În mod tradițional, a fost utilizată heparină nefracționată (UFH), având ca țintă un timp parțial de tromboplastină activată (TPTa) de 2-3 ori mai mare față de valoarea-martor. UFH se administrează de obicei în bolus 5 000-10 000 U, urmată de perfuzie continuă cu 1000 U/oră. Sunt necesare ajustări frecvente ale dozei pentru a obține și menține un TPTa terapeutică. Trombocitopenia indusă de heparină poate apărea în cazul UFH. Totuși, timpul de înjumătățire redus al UFH reprezintă un avantaj semnificativ.

Alternativele la UFH pentru anticoagularea acută sunt heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH), de exemplu enoxaparina și deltaparina. Nu este necesară monitorizarea de laborator, dar dozele trebuie ajustate în caz de afectare renală sau obezitate. Medicamentul fondaparinux (o pentazaharidă) este o altă alternativă pentru UFH, care nu necesită monitorizare de laborator, dar doza trebuie ajustată în funcție de greutate și dacă există insuficiență renală. În cazul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină, se utilizează inhibitori ai trombinei (de exemplu, argatroban, lepirudin sau bivalirudin).

După începerea tratamentului cu agenți parenterali, se folosește de obicei warfarina pentru anticoagularea pe termen lung. Warfarina este inițiată imediat după administrarea de agenți parenterali; efectul complet al warfarinei necesită de obicei 5-7 zile; se administrează pentru a obține un raport normalizat internațional (INR) terapeutic al timpului de protrombină, care este de obicei 2,0-3,0. Doza de warfarină depinde de fiecare pacient în parte; de obicei, doza de inițiere este de 5 mg/zi, ajustându-se ulterior în funcție de INR.

Sângerarea este cea mai importantă și frecventă complicație asociată cu tratamentul anticoagulant. Pentru sângerarea severă care apare în cursul tratamentului de UFH sau LMWH, se administrează protamină pentru a obține hemostaza imediat; hemoragia severă apărută în cursul tratamentului cu warfarină poate fi tratată cu crioprecipitat și plasmă proaspătă congelată; pentru sângerări mai puțin severe sau nivel al INR foarte crescut, se poate administra vitamină K. Factorul de coagulare VIIa recombinat uman este o opțiune pentru tratamentul sângerărilor care pun în pericol viața pacientului, apărute în timpul tratamentului cu warfarină. Warfarina este contraindicată în sarcină.

Durata tratamentului anticoagulant pentru TVP inițială sau TEP este de cel puțin 3-6 luni. Pacienții cu TVP sau TEP cauzate de traumatism, intervenție chirurgicală sau status hiperestrogenic au o rată scăzută de recurență după 3-6 luni de anticoagulare. Rata recurenței este crescută la pacienții cu cancer, TVP sau TEP idiopatică, neprovocată, și de aceea trebuie luată în considerare anticoagularea prelungită. TEP sau TVP recurente necesită de obicei anticoagulare pe timp nedefinit.

ALTE MODALITĂȚI DE TRATAMENT Deși tratamentul anticoagulant este esențial în tromboembolismul venos, pot fi folosite și alte terapii adiționale,

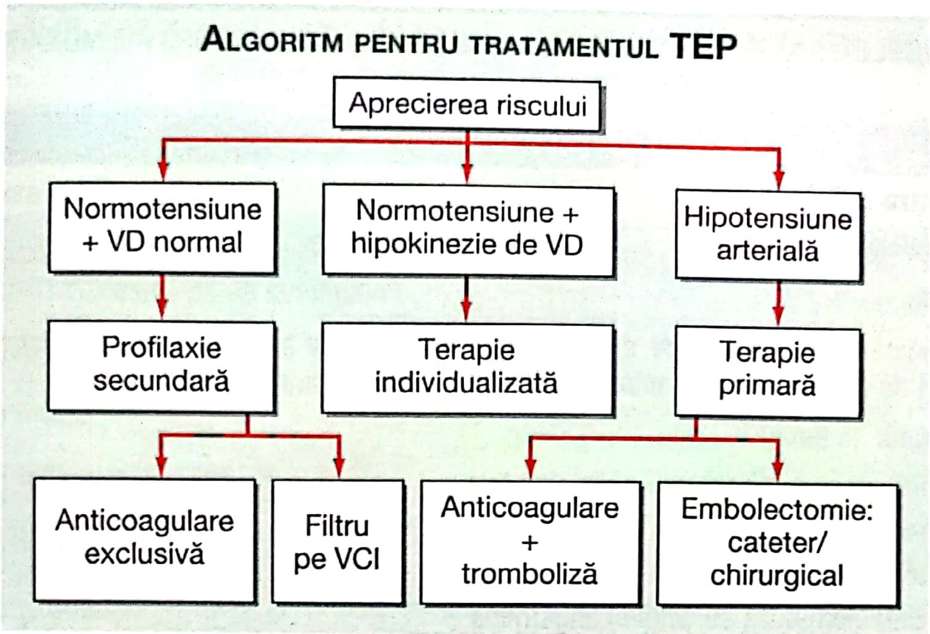


FIGURA 142-2 Tratamentul acut al tromboembolismului pulmonar; VD, ventricul drept; VCI, venă cavă inferioară.

pe baza aprecierii riscului de boală (Fig. 142-2). Pot fi inserate filtre pe vena cavă inferioară dacă tromboza reapare în pofida anticoagulării adecvate sau sângerarea continuă să fie activă. Tratamentul fibrinolitic (adeseori cu activator de plasminogen tisular) este recomandat în TEP cauzat de insuficiența cardiacă dreaptă, deşi riscul de hemoragie este semnificativ. În TEP masiv se recomandă, de asemenea, embolectomia chirurgicală sau pe cateter.

Dacă pacientul cu TEP dezvoltă hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică, se recomandă intervenţie chirurgicală (tromboendarterectomia pulmonară). Aceasta nu este eficientă în sindromul postflebitic.

Pentru mai multe informaţii, vezi Goldhaber S. Z.: Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Thrombembolism, cap. 262, p. 2170, în HPIM-18.

CAPITOLUL **143**

Boli pulmonare interstițiale

Bolile pulmonare interstiţiale (BPI) reprezintă un grup de peste 200 de afecţiuni caracterizate prin afectarea parenchimatoasă difuză. BPI se clasifică în două grupe mari: (1) boli cu predominanţa fibrozei şi a inflamaţiei, şi (2) boli cu predominanţa reacţiei granulomatoase în zonele interstiţiale sau vasculare (Tabelul 143-1). BPI nu sunt maligne şi nu sunt cauzate de agenţi infecţioşi; evoluţia este de obicei cronică. Diagnosticul diferenţial al BPI include adeseori: infecţii (de exemplu, micobacterii atipice, fungi) şi neoplasme (de exemplu,

TABELUL 143-1 CATEGORIILE MAJORE DE BOLI INFLAMATORII PULMONARE ALVEOLARE ȘI INTERSTIȚIALE

Reacție pulmonară: alveolită, inflamație interstițială și fibroză	
Cauze cunoscute	
Azbestoză	Iradiere
Fum, gaze	Pneumonia de aspirație
Medicamente (antibiotice, amiodaronă, săruri de aur) și agenți chimioterapeutici	Sechele ale sindromului de detresă respiratorie a adultului
Legate de fumat	
Pneumonia interstițială descuamativă	
Bronșiolita respiratorie asociată cu boala pulmonară interstițială	
Granulomatoza cu celule Langerhans (granulomatoza eozinofilică a plămânului)	
Cauze necunoscute	
Pneumonia interstițială idiopatică	Proteinoză alveolară pulmonară
Fibroza pulmonară idiopatică (pneumonie interstițială obișnuită)	Boli infiltrative limfocitare (pneumonia interstițială limfocitară asociată bolilor de țesut conjunctiv)
	Pneumoniile eozinofilice
Pneumonia acută idiopatică (afectare alveolară difuză)	Limfangioleiomiozita
	Amiloidoza
Pneumonia criptogenică organizată (bronșiolită obliterantă cu pneumonie organizată)	Boli ereditare
	Scleroza tuberoasă, neurofibrinomatoza, boala Niemann-Pick, boala Gaucher, sindromul Hermanski-Pudlak
Pneumonia interstițială nespecifică	
Boli de țesut conjunctiv	Boli gastrointestinale sau hepatice (Boala Crohn, ciroza biliară primitivă, hepatita cronică activă, colita ulceroasă)
Lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, scleroză sistemică, sindromul Sjögren, polimiozită-dermatomiozită	Boala grefă-contra-gazdă (transplant medular, transplant de organ solid)
Sindroame hemoragice pulmonare	
Sindromul Goodpasture, hemosideroza pulmonară idiopatică, capilarita pulmonară izolată	

TABELUL 143-1 CATEGORIILE MAJORE DE BOLI INFLAMATORII PULMONARE ALVEOLARE ȘI INTERSTIȚIALE (CONTINUAEE)

Reacții pulmonare: granuloame	
Cauze cunoscute	
Pneumonita de hipersensibilizare (pulberi organice)	Pulberi anorganice: beriliu, siliciu
Cauze necunscoute	
Sarcoidoza	Granulomatoza bronhocentrică
Vasculite granulomatoase	Granulomatoza limfomatoidă
Granulomatoză cu poliangeită (Wegener), granulomatoza alergică Churg-Strauss	

carcinomul bronhoalveolar, carcinomatoza limfangitică). Sarcoidoza, una dintre cele mai frecvente BPI asociate cu o reacție granulomatoasă, este discutată în Cap. 177. Multe dintre BPI nu au o cauză cunoscută; totuși, unele dintre aceste afecțiuni sunt cunoscute a se asocia cu expunerea la factorii specifici din mediu (azbest, pulberi organice sau terapia cu radiații).

ABORDAREA PACIENTULUI **Boala pulmonară interstițială**

Istoric: Primele manifestări clinice ale BPI sunt dispneea și tusea neproductivă. Debutul și durata simptomelor pot fi utile în efectuarea diagnosticului diferențial. Simptomele cronice (care durează luni sau chiar ani) sunt tipice pentru majoritatea BPI, incluzând fibroza pulmonară idiopatică (FPI), pneumoconiozele și histocitoza pulmonară cu celule Langerhans (HPCL sau granulomul eozinofilic). Simptomele subacute (care durează săptămâni sau luni) apar în multe BPI, în special în sarcoidoză, BPI induse de medicamente, pneumonita criptogenică organizată [PCO, cunoscută și ca bronșiolita obliterantă cu pneumonie organizată (BOPO)] și sindroamele hemoragice alveolare. Simptomele acute sunt neobișnuite pentru BPI, dar se observă de obicei în pneumonia interstițială acută (PIA), ca și în pneumonia eozinofilică și pneumonita de hipersensibilizare. Debutul acut al dispneei poate indica un pneumotorax, care apare în HPCL și scleroza tuberoasă/limfangioleiomiomatoza. Starea de oboseală și scăderea în greutate sunt manifestări comune în toate BPI. Simptomele care apar episodic sunt, de asemenea, neobișnuite, dar sunt tipice pentru pneumonia eozinofilică, pneumonita de hipersensibilizare și PCO.

Vârsta la prezentare este, de asemenea, un ghid pentru diagnosticul diferențial. Pacienții cu BPI au în mod tipic vârsta sub 60 de ani, în timp ce sarcoidoza, HPCL, limfangioleiomiomatoza (LAM) și BPI legate de bolile de țesut conjunctiv debutează la pacienți cu vârste între 20 și 40 de ani. LAM apare exclusiv la femei, în timp ce BPI din artrita reumatoidă (AR) apare la bărbați. Fumatul este un factor de risc pentru unele BPI (FPI, HPCL),

sindromul Goodpasture şi bronşiolita respiratorie). Expunerile profesionale pot constitui factori de risc importanţi pentru unele tipuri de pneumonite de hipersensibilizare, ca şi pentru pneumoconioze. De asemenea, trebuie evaluat tratamentul cu radiaţii şi medicamente.

Examen fizic: tahipneea şi ralurile crepitante la bazele plămânilor la sfârşitul inspirului sunt observate de obicei în BPI inflamatorii, dar sunt mai rare în BPI granulomatoase. Degetele hipocratice se observă uneori la pacienţii cu BPI avansate.

Teste de laborator: la unii pacienţi cu BPI, dar fără boli de ţesut conjunctiv, se pot decela anticorpi antimalarie şi factorul reumatoid la niveluri scăzute. Anticorpii serici specifici pot confirma expunerea la antigeni relevanţi în pneumonita de hipersensibilizare, dar nu demonstrează legătura de cauzalitate.

Studii imagistice: radiografia toracică nu oferă un diagnostic specific, dar creşte posibilitatea BPI prin demonstrarea unui pattern reticular în câmpurile pulmonare inferioare. Opacităţi nodulare predominante în zonele superioare ale plămânilor apar în BPI severe, incluzând HPCL, sarcoidoza, pneumonita de hipersensibilizare cronică şi silicoza. CT toracică de înaltă rezoluţie este mai sensibilă în detectarea timpurie a BPI şi este suficient de specifică pentru a se putea pune diagnosticul de BPI în cazul FPI, HPCL şi azbestoză. Aspectul de „fagure de miere“ este caracteristic pentru fibroza avansată.

Probele funcţionale respiratorii: evaluarea funcţiei pulmonare permite aprecierea extinderii afectării pulmonare la pacienţii cu BPI. Majoritatea acestor afecţiuni produc tulburare ventilatorie restrictivă cu reducerea capacităţii pulmonare totale. Volumul expirator forţat într-o secundă (VEMS sau FEV_1) şi capacitatea vitală forţată (CVF) sunt în mod tipic reduse, dar raportul VEMS/CVF este de obicei normal sau crescut. Reducerea capacităţii de difuziune a monoxidului de carbon (D_{LCO}) se observă în mod obişnuit. Testul de efort cardiopulmonar este util pentru detectarea hipoxemiei induse de efort.

Examinarea celulară şi tisulară: pentru a obţine un diagnostic specific şi pentru a evalua stadiul bolii, este necesară biopsia pulmonară. Bronhoscopia cu biopsii transbronşice poate fi diagnosticată în unele BPI, de exemplu, în sarcoidoză şi pneumonia eozinofilică. În plus, se pot exclude infecţiile cronice sau carcinomatoza limfangitică. Dacă biopsia transbronşică nu oferă o cantitate suficientă de ţesut pentru a stabili un diagnostic de fineţe, se recurge la biopsia dirijată toracoscopic sau pe plămân deschis. Existenţa dovezilor de boală difuză în stadiul final (de exemplu, aspectul de „fagure de miere“) sau a altor factori majori de risc chirurgical reprezintă contraindicaţii relative pentru efectuarea acestor proceduri.

PRINCIPII DE TRATAMENT

Dacă agentul etiologic poate fi identificat (de exemplu, actinomicete termofile în pneumonita de hipersensibilizare), stoparea expunerii la acel agent este obligatorie. Deoarece răspunsul la tratament este extrem de variabil în cazul diferitelor BPI, este esenţială identificarea cauzelor tratabile. Tratamentul cu glucocorticoizi este foarte eficient în cazul pneumoniei eozinofilice, al PCO, al pneumonitei de hipersensibilizare (PH), al pneumonitei de iradiere şi al BPI

indusă de medicamente. Se administrează de obicei prednison, 0,5-1,0 mg/kg/zi, 4-12 săptămâni, urmat de scăderea treptată a dozei. Pe de altă parte, glucocorticoizii nu sunt în mod tipic eficienți în FPI. Oprirea fumatului este esențială, în special pentru BPI legate de fumat, cum ar fi HPCL și bronșiolita respiratorie.

Măsurile terapeutice suportive includ suplimentarea de O_2 pentru pacienții cu hipoxemie semnificativă (Pa_{O2} < 55 mmHg în repaus și/sau la efort); de asemenea, reabilitarea pulmonară poate fi benefică. La pacienții tineri cu BPI în stadii finale, se ia în considerare transplantul pulmonar.

FORME PARTICULARE DE BPI

Fibroza pulmonară idiopatică

FPI, cunoscută și sub denumirea de pneumonie interstițială obișnuită, este cea mai frecventă pneumonie interstițială idiopatică. Fumatul este un factor de risc pentru FPI. Simptomele respiratorii comune includ dispnee de efort și tuse neproductivă. Examenul fizic evidențiază raluri crepitante în ambele baze pulmonare; poate apărea hipocratism digital. CT toracic de rezoluție înaltă evidențiază opacități reticulare subpleurale predominant în câmpurile pulmonare inferioare, asociate cu aspectul de „fagure de miere“ în stadiile avansate de boală. Probele funcționale respiratorii evidențiază un defect ventilator restrictiv cu reducerea D_{LCO}. De obicei, este necesară biopsia pulmonară chirurgicală pentru a confirma diagnosticul, deși manifestările clinice clasice pot să nu impună efectuarea unei biopsii. FPI poate prezenta exacerbări acute, caracterizate prin deteriorarea accelerată a stării clinice, în câteva zile până la câteva săptămâni. FPI răspunde slab la tratamentele farmacologice disponibile.

Pneumonia interstițială nespecifică

Pneumonia interstițială nespecifică (PINS) este un pattern histologic care poate fi observat în bolile de țesut conjunctiv, BPI induse de medicamente și PH cronică. PINS este un proces restrictiv subacut cu manifestări similare cu FPI. CT de rezoluție înaltă arată aspect de „geam mat“ bilateral; semnul „fagurelui de miere“ este rareori observat. Spre deosebire de FPI, pacienții cu PINS au prognostic favorabil și, de obicei, răspund bine la tratamentul cu glucocorticoizi sistemici.

PBI asociate cu boli de țesut conjunctiv

Manifestările pulmonare pot precede manifestările sistemice ale bolilor de țesut conjunctiv. Adițional implicării pulmonare directe, este necesar să se ia în considerare complicațiile terapiei (de exemplu, infecțiile oportuniste), slăbiciunea musculară, disfuncția esofagiană și malignitățile asociate ca factori contributori la anomaliile parenchimatoase pulmonare în cazul pacienților cu boli de țesut conjunctiv.

Scleroza sistemică progresivă (sclerodermia) include BPI, ca și boala pulmonară vasculară. Implicarea pulmonară tinde să fie extrem de rezistentă la tratamentele disponibile. Adițional fibrozei pulmonare, AR poate implica o serie de complicații pulmonare, inclusiv pleurezie, noduli pulmonari și vasculită pulmonară. BPI în cazul AR este mai frecventă la bărbați.

Și pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) pot prezenta complicații pulmonare cum ar fi revărsate pleurale, boală vasculară pulmonară, hemoragii pulmonare și BOPO. BPI cronică, progresivă nu apare în mod obișnuit.

Pneumonia criptogenică organizată

Când apare un pattern patologic BOPO fără o altă afecţiune pulmonară primară, este utilizat termenul de *pneumonie criptogenică organizată* (PCO). Are manifestări asemănătoare gripei. Tratamentul cu glucocorticoizi este de obicei eficient.

Pneumonia interstiţială descuamativă şi bronşiolita respiratorie asociată cu BPI

Pneumonia interstiţială descuamativă (PID) include acumularea extinsă de macrofage în spaţiile intraalveolare cu fibroză minimă. Apare aproape exclusiv la fumători şi se ameliorează după stoparea fumatului. Bronşiolita respiratorie asociată BPI este un tip de PID care se caracterizează prin îngroşarea pereţilor bronşici, opacităţi cu aspect de geam mat şi retenţie de aer la CT cu rezoluţie înaltă; se ameliorează la stoparea fumatului.

Proteinoza alveolară pulmonară

Proteinoza alveolară pulmonară (PAP) este o afecţiune pulmonară difuză rară, mai frecventă la bărbaţi, caracterizată prin acumulare de material lipoproteiniform în spaţiile aeriene distale; deci seamănă, dar nu este o BPI. De obicei, PAP se manifestă insidios, cu dispnee, stare de oboseală, scădere în greutate, tuse şi subfebrilitate. Lavajul pulmonar asigură de obicei un beneficiu pe termen lung.

Infiltrate pulmonare cu eozinofilie

Mai multe afecţiuni se caracterizează prin infiltrate pulmonare şi eozinofilie. Eozinofilia tropicală este legată de infestaţii parazitare; pneumonia eozinofilică legată de medicamente este mai frecventă în ţările occidentale. Sindromul Löffler este caracterizat în mod tipic prin infiltrate pulmonare migratorii şi simptome clinice minime. Pneumonia eozinofilică acută implică infiltrate pulmonare cu hipoxemie severă. Pneumonia eozinofilică cronică face parte adeseori din diagnosticul diferenţial al BPI; manifestările clinice sunt: febră, tuse şi scădere în greutate, iar radiografia toracică arată infiltrate periferice. Pneumoniile eozinofilice răspund rapid la tratamentul cu glucocorticoizi.

Sindroamele hemoragice alveolare

Există mai multe boli care pot produce hemoragie alveolară difuză, de exemplu sindroamele vasculitice sistemice [de exemplu, granulomatoza cu poliangeită (Wegener)], bolile de ţesut conjunctiv (de exemplu, LES) şi sindromul Goodpasture. Deşi este un proces acut, episoadele recurente pot duce la fibroză pulmonară. În o treime dintre cazuri, hemoptizia poate să nu apară iniţial. D_{LCO} poate fi crescut. Radiografia toracică arată de obicei opacităţi alveolare difuze sau sporadice. De obicei, se tratează cu doze crescute de metilprednisolon i.v., urmat de scăderea treptată a dozelor. Plasmafereza poate fi eficientă în sindromul Goodpasture.

Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans

HPCL este o boală pulmonară difuză legată de fumat care afectează în mod tipic bărbaţii cu vârsta între 20 şi 40 de ani. Simptomele includ: tuse, dispnee, durere toracică, scădere în greutate şi febră. Pneumotoraxul apare la 25% dintre pacienţi. CT toracic de înaltă rezoluţie evidenţiază opacităţi nodulare în special în zonele superioare ale plămânilor şi formaţiuni chistice cu pereţi subţiri,

aspect virtual diagnostic pentru aceste afecţiuni. Stoparea fumatului reprezintă intervenţia terapeutică esenţială.

Pneumonita de hipersensibilizare

PH este o afecţiune pulmonară inflamatorie cauzată de inhalarea repetată a unui agent organic de către un individ susceptibil; au fost implicaţi mai mulţi agenţi organici. Debutul bolii poate fi acut, cu tuse, febră, stare generală alterată şi dispnee care se dezvoltă în 6-8 ore după expunere, subacut, cu tuse şi dispnee care se agravează progresiv în câteva săptămâni, şi cronic, asemănător BPI. Nu apare eozinofilie în sângele periferic; pot fi dozate precipitinele serice, ca indicator al expunerii la agenţii din mediul înconjurător. Deşi utilă în implicarea agenţilor specifici, prezenţa unei precipitine serice specifice nu este diagnostică deoarece la mulţi dintre indivizii expuşi fără PH se pot decela astfel de precipitine; de asemenea, pot apărea rezultate fals-negative. Diagnosticul se bazează pe: simptome, manifestări fizice, probe funcţionale respiratorii (pattern obstructiv sau restrictiv) şi examene imagistice (CT toracic arată de obicei opacităţi cu aspect de „geam mat" în formele acute şi subacute), caracteristici pentru PH, istoricul expunerii la un antigen recunoscut şi prezenţa de anticorpi pentru acest antigen. În unele cazuri, poate fi necesară biopsia pulmonară (transbronşică sau pe plămân deschis) pentru a confirma diagnosticul. Tratamentul constă în expunerea la agentul etiologic; corticosteroizii sistemici se administrează în PH subacută sau cronică.

Pentru mai multe informații, vezi King T. E. Jr.: Interstitial Lung Diseases, cap. 261, p. 2160; Gerke A. K., Hunninghake G. W.: Hypersensitivity Pneumonitis and Pulmonary Infiltrates With Eosinophilia, cap. 255, p. 2116, în HPIM-18.

CAPITOLUL 144
Afecțiuni ale pleurei și ale mediastinului

REVĂRSATUL PLEURAL

Etiologie și abordare diagnostică

Revărsatul pleural este definit ca acumularea în exces de lichid pleural în interstiţiul pulmonar, pleura parietală sau cavitatea peritoneală, sau ca scăderea cantităţii de lichid pleural drenat prin limfaticele pleurale parietale.

Există două tipuri majore de revărsat pleural: transsudat, produs de influenţa sistemică asupra formării sau a resorbţiei lichidului pleural, şi exsudat, cauzat de influenţe locale asupra formării sau a resorbţiei lichidului pleural. Principalele cauze de transsudat sunt: insuficienţa ventriculară stângă, ciroza şi sindromul nefrotic, iar pentru exsudat, cauzele sunt: pneumonia bacteriană, neoplasmele, infecţiile virale şi embolia pulmonară. O listă mai extinsă a cauzelor revărsatului pleural exsudativ sau transsudativ apare în Tabelul 144-1. În cazul revărsatului

pleural de tip exsudativ sunt indicate proceduri diagnostice adiționale pentru a determina cauza bolii locale.

Lichidul exsudativ îndeplinește cel puțin unul dintre criteriile următoare, în timp ce transsudatul nu îndeplinește niciunul dintre acestea: raport crescut proteine din lichidul pleural/proteine serice (> 0,5), lactat dehidrogenaza (LDH) din lichidul pleural mai mare de 2/3 din valoarea maximă din ser și raportul LDH pleural/LDH seric > 0,6. Totuși, aceste criterii identifică 25% dintre transsudate ca fiind exsudate. În cazul revărsatului pleural tip exsudat, lichidul este supus următoarelor teste: pH, concentrația glucozei și a amilazelor, număr de leucocite, studii microbiologice și citologice ale lichidului. În Fig. 144-1 este descris un algoritm pentru determinarea etiologiei revărsatului pleural.

Cele mai comune tipuri de revărsat pleural sunt descrise în continuare.

Revărsatul pleural tip transsudat

Revărsatul pleural tip transsudat din insuficiența ventriculară stângă este adeseori bilateral, dacă este unilateral, este mai frecvent pe partea dreaptă decât pe cea stângă. Dacă este prezentă insuficiența cardiacă congestivă, toracocenteza nu este necesară întotdeauna pentru a confirma natura transsudativă a revărsatului pleural; totuși, toracocenteza diagnostică se recomandă dacă revărsatul nu este în cantități comparabile, pacientul este febril sau acuză durere toracică pleuritică. O propeptidă natriuretică cerebrală N-terminală (NT-proBNP) > 1 500 pg/mL este extrem de sugestivă pentru un revărsat pleural legat de insuficiența cardiacă congestivă.

Revărsatele parapneumonice/empiemul

Revărsatele parapneumonice sunt de tip exsudat și se asociază cu infecții pulmonare bacteriene de contiguitate, incluzând pneumonia și abcesul pulmonar. În cazul infecțiilor pulmonare, prezența de lichid pleural liber poate fi demonstrată cu ajutorul radiografiei toracice în decubit lateral, al CT-ului toracic sau al ecografiei. Empiemul se referă la un revărsat intens purulent.

Oricare dintre următoarele cazuri constituie o indicație pentru practicarea toracostomiei pe tub (în ordinea descrescătoare a importanței); (1) prezența puroiului vâscos în spațiul pleural; (2) frotiuri gram-pozitive pentru microorganisme sau culturi din fluidul pleural pozitive; (3) glucoza din lichidul pleural < 3,3 mmol/L (< 60 mg/dL); (4) pH-ul lichidului pleural < 7,29; sau (5) închistarea lichidului pleural.

Dacă lichidul pleural nu se poate drena în totalitate cu ajutorul unui tub de dren, se poate injecta pe tub un agent fibrinolitic (de exemplu, activator de plasmogen tisular 10 mg) sau se poate practica toracoscopia pentru desfacerea aderențelor. Dacă aceste abordări nu sunt suficiente, este necesară decorticarea chirurgicală.

Revărsatele secundare afecțiunilor maligne

Afecțiunile metastatice reprezintă o cauză frecventă a revărsatelor pleurale. Tumorile care determină revărsat pleural sunt: cancerul pulmonar, cancerul mamar și limfoamele. Nivelul glucozei în lichidul pleural poate fi extrem de scăzut. Diagnosticul se face de obicei prin citologia lichidului pleural. Dacă citologia lichidului obținut prin toracocenteză este negativă, se efectuează toracoscopie. Dispneea poate fi ameliorată prin toracocenteză terapeutică. Dacă lichidul

TABELUL 144-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL REVĂRSATELOR PLEURALE

Revărsat pleural tip transsudat
1. Insuficiență cardiacă congestivă
2. Ciroză
3. Embolie pulmonară
4. Sindrom nefrotic
5. Dializă peritoneală
6. Obstrucție de venă cavă superioară
7. Mixedem
8. Urinotorax
Revărsat pleural tip exsudat
1. Afecțiuni neoplazice
a. Boală metastatică
b. Mezoteliom
2. Boli infecțioase
a. Infecții bacteriene
b. Tuberculoză
c. Infestații fungice
d. Infecții virale
e. Infestații parazitare
3. Embolie pulmonară
4 Afecțiuni gastrointestinale
a Perforația esofagului
b Afecțiune pancreatică
c Abcese intraabdominale
d Hernie diafragmatică
e După intervențiile chirurgicale pe abdomen
f După scleroterapia endoscopică a varicelor esofagiene
g După transplantul de ficat
5 Boli vasculare de colagen
a Pleurită reumatoidă
b Lupus eritematos sistemic
c Lupus indus de medicamente
d Limfadenopatie imunoblastică
e Sindromul Sjögren
f Granulomatoza cu poliangeită (Wegener)
g Sindromul Churg-Strauss
6 După efectuarea unui bypass coronarian

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 144-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL REVĂRSATELOR PLEURALE (CONTINUARE)

Revărsat pleural tip exsudat
7 Expunere la azbest
8 Sarcoidoză
9 Uremie
10 Sindromul Meigs
11 Sindromul unghiilor galbene
12 Afecțiuni pleurale induse de medicamente
a Nitrofurantoin
b Dantrolen
c Metisergid
d Bromcriptină
e Procarbazină
f Amiodaronă
g Dasatinib
13 Sindromul de încarcerare pulmonară
14 Radioterapie
15 Sindrom posttraumatic cardiac
16 Hemotorax
17 Leziuni iatrogene
18 Sindromul de hiperstimulare ovariană
19 Boală pericardică
20 Chilotorax

reapare, se poate efectua sclerozare pleurală cu abraziunea pleurei prin toracoscopie sau instilarea unui agent sclerozant (de exemplu, doxiciclină) pe tubul de dren; ca alternativă, se poate monta un mic cateter.

Revărsatele pleurale secundare tromboembolismului pulmonar

Revărsatul pleural din tromboembolismul pulmonar este de obicei un exsudat, dar poate fi transsudat. Prezența revărsatului pleural nu modifică tratamentul standard al emboliei pulmonare (Cap. 142). Dacă sub tratament anticoagulant volumul revărsatului crește, pacientul are probabil embolie recurentă, hemotorax sau empiem.

Pleurita tuberculoasă

De obicei asociat cu infecția tuberculoasă primară, revărsatul pleural tuberculos este de tip exsudat, în el predominând limfocitele. Se evidențiază niveluri crescute ale markerilor tuberculozei (adenozin deaminază și interferon γ) în lichidul pleural. Diagnosticul se confirmă prin culturi micobacteriene obținute din lichidul pleural (rată scăzută de culturi pozitive) sau prin biopsie pleurală (rată crescută de culturi pozitive în cazul biopsiei pe ac sau al toracoscopiei).

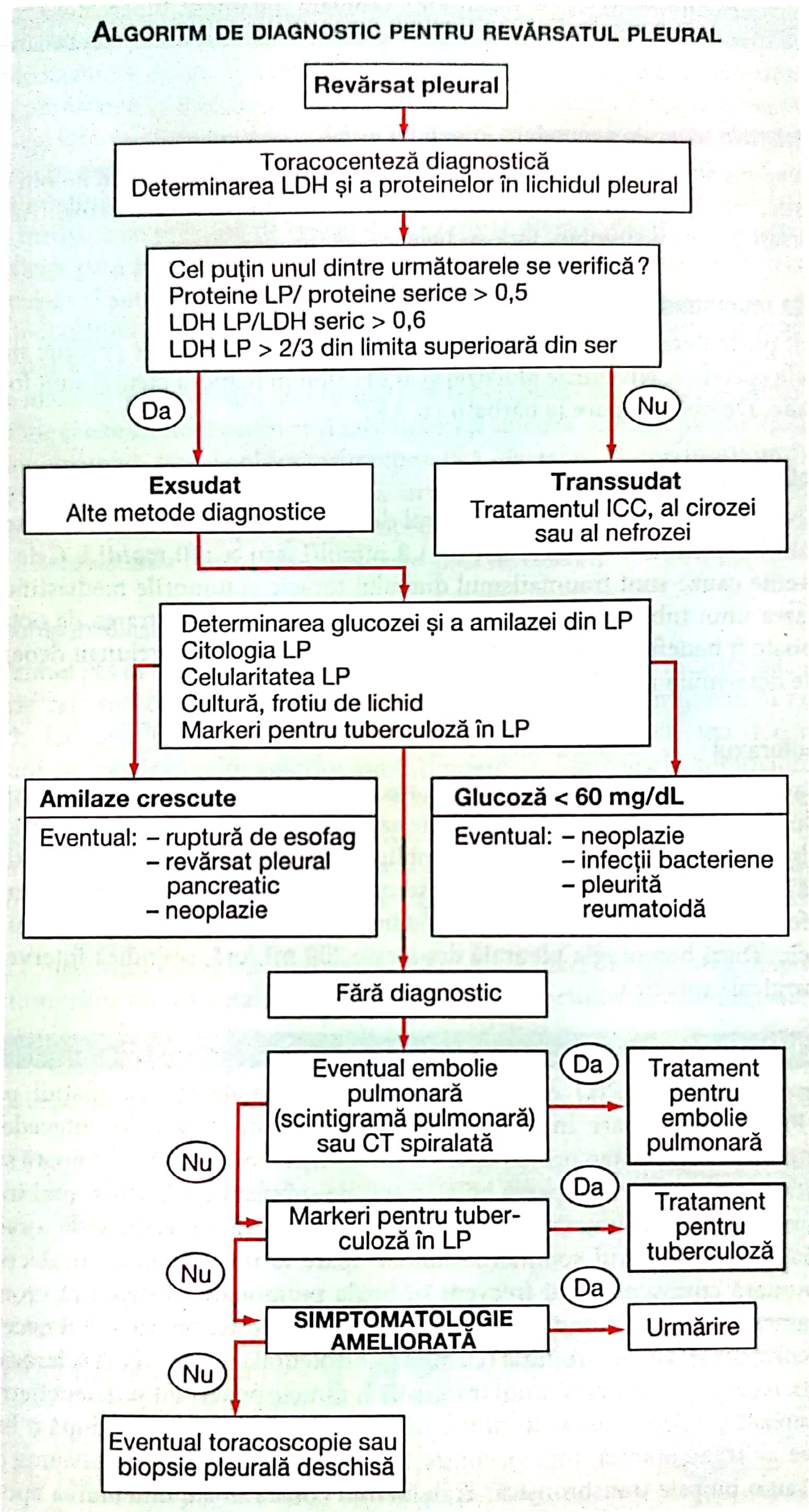


FIGURA 144-1 Abordare diagnostică pentru revărsatele pleurale. ICC, insuficiență cardiacă congestivă; LDH, lactat de dehidrogenază; LP, lichid pleural.

Deşi pleurita tuberculoasă se rezolvă frecvent fără tratament, tuberculoza activă poate apărea după un interval de câţiva ani dacă nu se administrează tratament antimicobacterian.

Revărsatele pleurale secundare infecţiilor virale

În aproape 20% dintre cazurile de exsudat pleural nu este stabilit niciun diagnostic, infecţiile virale fiind implicate în multe dintre aceste cazuri. Aceste revărsate se remit spontan, fără sechele.

Artrita reumatoidă (AR)

AR poate determina apariţia unui exsudat pleural, care poate precede simptomele specifice. Nivelurile glucozei şi al pH-ului în lichidul pleural sunt foarte scăzute. De obicei, apare la bărbaţii cu AR.

Chilotoraxul

Chilotoraxul este un revărsat pleural de tip exsudativ cu un aspect lăptos şi un nivel crescut al trigliceridelor (> 1,2 mmol/L sau > 110 mg/dL). Cele mai frecvente cauze sunt traumatismul ductului toracic şi tumorile mediastinului. Plasarea unui tub toracic este adeseori necesară, iar administrarea de octreotid poate fi benefică. Nu se practică toracostomia cu drenaj prelungit deoarece poate determina malnutriţie.

Hemotoraxul

Cauza cea mai frecventă a hemotoraxului este traumatismul; alte posibile etiologii sunt ruperea vaselor sangvine sau tumorile. Când la puncţia toracică se obţine un lichid hemoragic, este obligatorie determinarea hematocritului. Dacă hematocritul lichidului pleural este > 50% faţă de hematocritul din sângele periferic, pacientul are hemotorax. Tratamentul constă în amplasarea unui tub toracic. Dacă hemoragia pleurală depăşeşte 200 mL/oră, se indică intervenţie chirurgicală toracică.

PNEUMOTORAXUL

Pneumotoraxul (Ptx) este definit prin prezenţa de aer în spaţiul pleural. Ptx spontan apare în absenţa unui traumatism toracic în antecedente. Pneumotoraxul spontan primar apare la un individ fără o boală pulmonară subiacentă cunoscută, prin ruperea bulelor apicale subpleurale. Tratamentul iniţial recomandat este aspiraţia simplă, dar, dacă recidivează, se recomandă toracostomia. Pneumotoraxul spontan secundar apare la un individ cu o afecţiune pulmonară cunoscută, mai frecvent în boala pulmonară obstructivă cronică. Tratamentul constă în amplasarea unui tub toracic; de asemenea, pot fi necesare toracoscopia şi/sau pleurodezia (cu abraziune pleurală sau un agent sclerozant).

Ptx traumatic, secundar unui traumatism toracic penetrant sau nepenetrant, se tratează prin toracostomie cu tub de dren. Ptx iatrogen apare după o biopsie pe ac transtoracică, toracocenteză, montarea unui cateter intravenos central sau o biopsie transbronşică. Tratamentul constă în suplimentarea aportului de oxigen, aspiraţie şi toracostomie cu tub de dren. Ptx în tensiune apare de obicei în urma unui traumatism sau a ventilaţiei mecanice. Presiunea pozitivă intrapleurală în cazul ventilaţiei mecanice poate duce rapid la un Ptx în tensiune care determină scăderea debitului cardiac. Este o urgenţă medicală, tratamentul constând în amplasarea unui tub toracic sau introducerea unui ac gros în spaţiul pleural prin spaţiul II intercostal anterior.

AFECȚIUNI ALE MEDIASTINULUI

Mediastinita poate fi acută sau cronică. Mediastinita acută este produsă prin perforarea esofagului sau după sternotomia mediană din chirurgia cardiacă. Perforarea esofagului se poate produce spontan sau iatrogen. Tratamentul constă în explorarea mediastinului, cura chirurgicală a plăgii esofagiene şi drenajul spaţiului pleural şi mediastinal. Pacienţii cu mediastinită după sternotomia mediană se prezintă de obicei cu secreţii la nivelul plăgii; diagnosticul se stabileşte prin puncţie mediastinală. Tratamentul constă în drenaj de urgenţă, debridare şi antibioterapie parenterală.

Mediastinita cronică îmbracă mai multe forme, de la inflamaţia granulomatoasă a ganglionilor limfatici mediastinali până la mediastinită fibrozantă. Cele mai multe cazuri sunt determinate de tuberculoză sau histoplasmoză; sunt posibile şi alte etiologii, cum ar fi sarcoidoza şi silicoza. Inflamaţia mediastinală granulomatoasă este de obicei asimptomatică. Pacienţii cu mediastinită fibrozantă prezintă semne de compresie a structurilor mediastinale, cum ar fi sindromul de venă cavă superioară, compresia esofagului sau a căilor respiratorii mari. Mediastinita fibrozantă este foarte greu de tratat.

Tumorile mediastinale

Primul pas în evaluarea unei leziuni mediastinale este de a o încadra într-unul dintre cele trei compartimente ale mediastinului (anterior, mijlociu şi posterior), deoarece fiecare are leziuni caracteristice diferite. Cele mai frecvente leziuni ale mediastinului anterior sunt: timoamele, limfoamele, teratoamele şi tumorile tiroidiene. În mediastinul mijlociu, se localizează tumorile vasculare, ganglioni limfatici măriţi de volum (de exemplu, cancer metastatic sau boală granulomatoasă), chisturi bronhogene şi pleuropericardice. În mediastinul posterior, se găsesc de obicei tumori neurogene, chisturi gastroenterice şi diverticuli esofagieni.

CT mediastinal este cea mai valoroasă metodă imagistică pentru diagnosticul tumorilor mediastinale. Examenul baritat al tractului gastrointestinal este indicat în evaluarea tumorilor din mediastinul posterior. Biopsia este necesară pentru diagnosticul tumorilor mediastinale; alte opţiuni de investigaţie sunt biopsia pe ac (percutantă sau bronhoscopia), mediastinscopia şi toracoscopia.

Pentru mai multe informații, vezi Light R. W.: Disorders of the Pleura and Mediastinum, cap. 263, p. 2178, în HPIM-18.

CAPITOLUL 145
Tulburările ventilației

DEFINIȚIE

Tulburările ventilaţiei, caracterizate prin anomalii ale Pa_{CO_2}, includ tulburări ale producerii de CO_2, ale debitului ventilator sau ale spaţiului mort respirator. Sunt multe afecţiuni care pot să determine creşterea producţiei de CO_2, boli ventilatorii cronice legate de un debit ventilator sau fracţia spaţiului mort inadecvate.

HIPOVENTILAȚIA

ETIOLOGIE

Hipoventilaţia cronică este produsă de boli pulmonare parenchimatoase, afecţiuni ale peretelui toracic (de exemplu, cifoscolioză gravă), tulburări respiratorii legate de somn, boli neuromusculare şi de afectarea reglării respiraţiei. Sindromul obezitate-hipoventilaţie este caracterizat printr-un index de masă corporală ≥ 30 kg/m² şi tulburări respiratorii legate de somn (apnee obstructivă de somn); $Pa_{CO2} > 45$ mmHg şi $Pa_{O2} < 70$ mmHg. Sindromul de hipoventilaţie centrală este o afecţiune rară, caracterizată prin insuficienţa răspunsului respirator normal la hipoxemie şi/sau hipercapnie.

EVALUARE CLINICĂ

Simptomele-cheie ale hipoventilaţiei sunt: dispneea de efort, ortopneea, somnolenţă diurnă, cefalee matinală şi anxietate. Bolile parenchimului pulmonar şi boala pulmonară interstiţială au adeseori ca simptome dispneea şi tusea. Tulburările respiratorii legate de somn se caracterizează prin somnolenţă diurnă, sforăit şi somn fragmentat. Ortopneea apare frecvent în afecţiunile neuromusculare, deşi slăbiciunea la nivelul extremităţilor sau la nivelul altor grupe musculare precede adeseori starea de slăbiciune a musculaturii respiratorii. Hipoventilaţia legată de afecţiuni neuromusculare sau ale peretelui toracic variază de la asimptomatic la hipoventilaţie nocturnă şi apoi la hipercapnie diurnă. Utilizarea cronică de narcotice şi hipotiroidismul afectează reglarea respiraţiei.

Examenul fizic, studiile imagistice toracice (radiografie toracică şi, posibil, CT toracic) şi probele funcţionale respiratorii demonstrează cele mai multe cauze ale hipoventilaţiei legate de parenchimul pulmonar şi peretele toracic. Măsurarea proteinelor inspiratorii şi expiratorii maxime pot evalua forţa muşchilor respiratori. De asemenea, se poate efectua polisomnografia pentru a demonstra existenţa apneei obstructive de somn. Dacă pacientul prezintă hipercapnie cu funcţie pulmonară normală, funcţia muşchilor respiratori normală şi diferenţă P_{O2} alveolară-P_{O2} arterială normală, pot fi prezente tulburări ale reglării respiraţiei, care sunt demonstrate prin polisomnografie. Testele de laborator arată creşterea Pa_{CO2}, precum şi reducerea Pa_{O2}. În hipoventilaţie cronică, pH-ul sangvin este normal, dar apare creşterea compensatorie a nivelului bicarbonatului seric. În cele din urmă, se pot dezvolta hipertensiunea pulmonară şi cordul pulmonar. În sindromul de hipoventilaţie centrală, hipercapnia se agravează substanţial în timpul somnului.

TRATAMENT Hipoventilaţie

În toate formele de hipoventilaţie se administrează oxigen pentru a corecta hipoxemia. Tratamentul sindromului de obezitate-hipoventilaţie constă în reducerea greutăţii corporale şi ventilaţie cu presiune continuă pozitivă (CPAP) în timpul somnului. La unii pacienţi, poate fi necesară presiune continuă pozitivă cu două niveluri (BiPAP).

Ventilaţia cu presiune pozitivă neinvazivă în timpul somnului poate oferi suport ventilator şi poate trata apneea asociată cu afecţiuni neuromusculare, ale peretelui toracic şi hipoventilaţie de tip central. În cazul afecţiunilor neuromusculare progresive, poate fi necesar suport ventilator mecanic permanent.

Pacienţii cu boli care afectează reglarea respiraţiei pot fi trataţi prin stimularea nervului fenic.

HIPERVENTILAȚIA

ETIOLOGIE

Hiperventilaţia este produsă de ventilaţia în exces, Pa_{CO2} scăzând sub limita normală. Deşi starea de anxietate poate contribui la iniţierea şi progresia hiperventilaţiei, nu întotdeauna aceasta este legată de anxietate. Hiperventilaţia poate precede anumite stări patologice sistemice, de exemplu, cetoacidoza diabetică.

EVALUARE CLINICĂ

Simptomele hiperventilaţiei cronice sunt: dispnee, parestezii, cefalee, tetanie şi dureri toracice atipice. Testele de laborator în hiperventilaţia cronică evidenţiază Pa_{CO2} scăzut, de un nivel scăzut al bicarbonatului seric iar pH-ul sangvin este aproape normal.

TRATAMENT Hiperventilaţie

Tratamentul hiperventilaţiei cronice este problematic. Pot fi utile identificarea factorilor etiologici şi excluderea diagnosticelor alternative.

Pentru mai multe informaţii, vezi McConville J. F., Solway J.: Disorders of Ventilation, cap. 264, p. 2182, în HPIM-18.

CAPITOLUL 146
Apneea de somn

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Apneea de somn se defineşte ca prezenţa a cel puţin cinci episoade pe oră de apnee (întreruperea fluxului de aer ≥ 10 secunde). Apneea de somn obstructivă/sindromul de hipoapnee (ASOSH) este cauza medicală cea mai frecventă a somnolenţei diurne. ASOSH este produsă de închiderea căilor aeriene superioare în timpul inspiraţiei, punctată de scurte perioade de trezire din somn care termină episoadele de apnee. Factorii de risc pentru ASOSH sunt: obezitatea şi mandibula sau maxilarul scurtat anatomic. Hipotiroidismul şi acromegalia sunt boli sistemice asociate cu ASOSH.

Apneea de somn centrală (ASC) se caracterizează prin pauze respiratorii în timpul somnului legate de absenţa efortului respirator; apare, de obicei, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau accident vascular cerebral; ASC spontan este rar.

EVALUARE CLINICĂ

Simptomele ASOSH includ: somnolenţă diurnă, afectarea performanţelor cognitive, senzaţie de sufocare în timpul somnului, nicturie şi scăderea libidoului. Sforăitul puternic este raportat în mod tipic de partener. Depresia şi hipertensiunea arterială se asociază cu ASOSH, iar riscul de boală cardiovasculară

poate fi crescut. Diagnosticul diferențial al ASOSH include: somn insuficient, somnolență legată de lucrul în schimburi, depresia, efecte secundare ale unor medicamente (stimulente sau sedative), narcolepsia și hipersomnolența idiopatică.

Severitatea somnolenței poate fi evaluată cu ajutorul scorului Epworth al somnolenței. De foarte mare ajutor este istoricul somnului obținut de la partenerul pacientului. Somnolența diurnă apare atât în ASC, cât și în ASOSH.

Examenul clinic trebuie să includă evaluarea pentru indexul de masă corporală a structurii maxilarelor și a căilor aeriene superioare, precum și măsurarea tensiunii arteriale. Trebuie avute în vedere bolile sistemice care se pot asocia (acromegalia și hipotiroidismul).

Testarea diagnostică trebuie să includă o polisomnogramă efectuată într-un laborator de evaluare a somnului. Studiile de somn limitate fără monitorizare neurofiziologică pot fi utilizate pentru screening. Somnolența diurnă semnificativă cu studiu de screening limitat negativ trebuie urmărită printr-o polisomnogramă completă. Multe evenimente apneice anterioare etichetate ca apnee centrală s-au dovedit la studiile polisomnografice ca fiind evenimente obstructive în pofida absenței mișcărilor toraco-abdominale.

TRATAMENT Apneea de somn

Pacienții cu somnolență diurnă semnificativă și > 15 episoade apneice și/sau hipopneice pe oră vor avea în mod clar beneficii în urma tratamentului; rezultatele sunt mai puțin convingătoare în cazul ASOSH ușoară. Trebuie depuse eforturi pentru scăderea în greutatea la pacienții obezi, pentru limitarea consumului de alcool și stoparea atentă a tratamentului cu sedative.

Tratamentul principal pentru ASOSH este ventilația cu presiune pozitivă continuă (CPAP). Sunt esențiale alegerea unei măști confortabile și titrarea cantității adecvate de CPAP. Fenomenul de uscare a mucoasei căilor aeriene legate de CPAP poate fi redus prin introducerea unui component de umidificare în sistemul CPAP.

Ca terapie alternativă pentru ASOSH, se poate folosi o atelă de repoziționare a mandibulei (dispozitiv oral) pentru a lărgi zona faringiană. Se pot efectua o serie de proceduri chirurgicale în ASOSH, de exemplu chirurgia bariatrică la pacienții obezi, tonsilectomia, intervenții chirurgicale la nivelul maxilarului sau al faringelui. Traheostomia este o terapie curativă deoarece ocolește obstrucția căilor aeriene superioare, dar nu se folosește de obicei. Nu există tratament medicamentos care să reducă episoadele de apnee; totuși, modafinilul poate reduce somnolența.

Tratamentul ASC implică managementul afecțiunilor predispozante (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă). La unii pacienți cu ASC, poate fi eficientă CPAP.

Pentru mai multe informații, vezi Douglas N. J.: Slup Apnea, cap. 265, p. 2186, în HPIM-18.

CAPITOLUL 147

Abordarea pacientului cu boli ale rinichilor

Abordarea unui pacient cu boală renală începe prin recunoașterea sindroamelor particulare pe baza unor constatări cum ar fi prezența sau absența azotemiei, proteinuriei, hipertensiunii arteriale, edemului, anomaliilor sumarului de urină, tulburărilor electrolitice, modificărilor de volum urinar sau a infecției (Tabelul 147-1).

LEZAREA RENALĂ ACUTĂ (VEZI CAP. 148)

Sindromul clinic se caracterizează prin scăderea severă și rapidă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) (creșterea nivelului creatininei serice și a ureei sangvine), de obicei cu reducerea debitului urinar. Expansiunea fluidului extracelular determină edeme, hipertensiune arterială și, ocazional, edem pulmonar acut. Hiperkaliemia, hiponatremia și acidoza apar frecvent. Etiologia include: ischemia, lezarea nefrotoxică produsă de medicamente, toxine sau pigmenți endogeni, septicemie, boală renovasculară acută, glomerulonefrită (GN), nefrită interstițială (în special nefrita interstițială alergică determinată de medicamente), microangiopatia trombotică sau afecțiuni legate de sarcină. Insuficiența prerenală sau postrenală sunt potențiale cauze reversibile.

Glomerulonefrita rapid progresivă

Este definită ca scădere a funcției renale cu > 50%, scădere care se produce în câteva săptămâni sau luni. Pe baza rezultatelor biopsiei și a mecanismelor fiziopatologice, se clasifică în trei subtipuri majore: (1) asociată cu complexe imune, de exemplu în lupusul eritematos sistemic (LES), (2) „pauci-imună“, asociată cu anticorpi antineutrofilici citoplasmatici (ANCA) specifici pentru mieloperoxidoză sau proteinaza-3, și (3) asociată cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-GBM), de exemplu în sindromul Goodpasture.

Inițial, pacienții nu prezintă oligurie și au prezentat recent simptome asemănătoare gripei (mialgii, subfebrilitate etc.); ulterior, apare insuficiență renală oligurică cu simptome de uremie. Hipertensiunea este frecventă, în special în GN poststreptococică. Simptomele afecțiunilor asociate pot fi predominante (de exemplu, artrită/altralgii în LES sau vasculite). Manifestările pulmonare din GN rapid progresivă asociată cu ANCA sau anticorpi anti-GBM variază de la infiltrate asimptomatice la hemoragie pulmonară gravă. Sumarul de urină evidențiază în mod tipic hematurie, proteinurie și cilindri hematici; totuși, deși sunt foarte specifici în GN, cilindrii hematici nu sunt un semn deosebit de sensibil.

Glomerulonefrita acută (vezi Cap. 152)

GNA este numită adeseori sindrom nefrotic și este, clasic, cauzată de GN poststreptococică. Este o afecțiune acută cu debut brusc al hematuriei, edemelor,

TABELUL 147-1 DATE INIȚIALE CLINICE ȘI DE LABORATOR PENTRU DEFINIREA SINDROAMELOR MAJORE ÎN NEFROLOGIE

Sindroame	Indicii importante pentru diagnostic	Manifestări frecvente
Insuficiență renală acută sau rapid progresivă	Anurie	Hipertensiune arterială, edem pulmonar, edeme periferice, hematurie, proteinurie, piurie
	Oligurie	
	Declin recent confirmat al RFG	
Nefrită acută	Hematurie, cilindri hematici	Proteinurie
	Azotemie, oligurie	Piurie
	Edeme, hipertensiune arterială	Congestie vasculară
Insuficiență renală cronică	Azotemie de peste 3 luni	Hematurie, proteinurie
	Simptome și semne de uremie	Edem, hipertensiune arterială
	Rinichi retractat, ecogenic la ecografie	Hiperkaliemie, acidoză, hipocalcemie, anemie
	Anemie, hiperparatiroidism	
Sindrom nefrotic	Proteinurie > 3,5 g pe 1,73 m^2 pe 24 de ore	Edeme
	Hipoalbuminemie	
	Hiperlipidemie	
	Lipidurie	
Anomalii urinare asimptomatice	Hematurie	
	Proteinurie (sub limita nefrotică)	
	Piurie sterilă, cilindri	
Infecția tractului urinar	Bacteriurie > 10^3 colonii/mL	Hematurie
	Alt agent infecțios evidențiat în urină	Azotemie ușoară
	Piurie, cilindri leucocitari	Proteinurie ușoară
	Senzație de micțiune, polakiurie	Febră
	Sensibilitate a vezicii urinare și în flanc	
Defecte tubulare renale	Tulburări electrolitice (Na^+, K^+, $Mg2^+$, fosfor sau ca^{2+}) sau ale glucozei, acidului uric, aminoacizilor	Hematurie
		Proteinurie „tubulară“
		Enurezis
		Tulburări electrolitice sau ale echilibrului acido-bazic
	Poliurie, nicturie	

TABELUL 147-1 DATE INIȚIALE CLINICE ȘI DE LABORATOR PENTRU DEFINIREA SINDROAMELOR MAJORE ÎN NEFROLOGIE (CONTINUARE)

Sindroame	Indicii importante pentru diagnostic	Manifestări frecvente
	Simptome sau semne de osteodistrofie renală	
	Anomalii structurale renale (de exemplu, chisturi)	
Hipertensiune arterială	Hipertensiune sistolică/diastolică	Proteinurie Azotemie
Litiază renală	Antecedente de trecere sau eliminare a unui calcul	Hematurie Piurie
	Istoric anterior de calculi evidențiați pe radiografie	Polakiurie, senzație de micțiune
	Colică renală	
Obstrucție a tractului urinar	Azotemie, oligurie, anurie	Hematurie
	Poliurie, nicturie, retenție urinară	Piurie
	Încetinirea fluxului urinar	Enurezis, disurie
	Hipertrofie de prostată, hipertrofie renală	
	Sensibilitate în flancuri, vezică plină după micțiune	

Abrevieri: RFG, rata de filtrare glomerulară.
Sursă: modificat după Coe F. L., Brenner B. M.: HPIM-14.

hipertensiunii arteriale, oliguriei şi nivel crescut al ureei şi creatininei. Poate fi prezentă o congestie pulmonară uşoară. Cauza poate fi o infecţie sau boală sistemică (în antecedente sau simultan) sau boala glomerulară poate fi singulară. Hematuria, proteinuria şi piuria sunt de obicei prezente; uneori, complementul seric poate fi scăzut.

INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ (VEZI CAP. 149)

Pierderea progresivă şi ireversibilă a funcţiei renale pe o perioadă de câteva luni până la câţiva ani nu determină simptome de uremie până când RFG se reduce la aproximativ 10-155 din valoarea normală. Hipertensiunea arterială şi/sau edemul apar timpuriu în evoluţia bolii. Mai târziu, manifestările includ: anorexie, greţuri, vărsături, disgenezie, insomnie, scădere în greutate, stare de slăbiciune, parestezii, prurit, sângerări, serozită (tipic pericardită), anemie, acidoză, hipocalcemie, hiperfosfatemie şi hiperkaliemie. Cauzele frecvente sunt: diabetul zaharat, hipertensiunea arterială severă, boală glomerulară, obstrucţie de tract urinar, boală vasculară, boală renală polichistică şi nefrită interstiţială. Semnele cronicizării includ: azotemie de lungă durată, anemie, hiperfosfatemie,

hipocalcemie, reducerea mărimii rinichilor, osteodistrofie la examenul radiologic sau constatări caracteristice ale biopsiei renale (scleroză glomerulară extinsă, arterioscleroză și/sau fibroză tubulointerstițială.

SINDROMUL NEFROTIC (VEZI CAP. 152)

Este definit prin albuminurie crescută (> 3,5 g/dL la adult) cu sau fără edeme, hipoalbuminemie, hiperlipidemie şi insuficienţă renală de grade variate. Poate fi idiopatic sau determinat de medicamente, infecţii, neoplasme, boli multisistemice sau ereditare. Complicaţiile includ: edeme severe, tromboembolie, infecţii şi malnutriţie proteică.

ANOMALII URINARE ASIMPTOMATICE

Hematuria poate fi produsă de neoplasme, litiază sau infecții la orice nivel al tractului urinar, siclemie sau utilizare în exces de analgezice. Cauzele parenchimatoase renale sunt sugerate de prezența cilindrilor hematici, a proteinuriei și/sau a hematiilor dismorfice în urină. Pattern-ul de hematurie macroscopică este util în localizarea sediului leziunii. Hematuria cu proteinurie minimă este mai frecventă în nefropatia cu membrană bazală subțire sau cu IgA. *Proteinuria* redusă poate fi o manifestare izolată în febră, efort, insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) sau postură verticală; cauzele renale includ stadiul timpuriu al nefropatiei diabetice, amiloidoza sau alte cauze de boli glomerulare. Piuria poate reflecta infecţia de tract urinar (ITU), nefrita interstiţială, GN sau rezecţia transplantului renal. Piuria „sterilă" se asociază cu ITU tratată cu antibiotice, cu tratamentul cu ciclofosfamidă, sarcina, traumatismele urogenitale, prostatita, cistometrita, tuberculoza şi alte infecţii micobacteriene, şi cu infestaţiile fungice.

INFECȚIA TRACTULUI URINAR (VEZI CAP. 154)

Acest sindrom este definit prin demonstrarea prezenţei a > 10^5 bacterii pe mililitrul de urină. Un nivel între 10^2 şi 10^5/mL indică o infecţie de obicei prin probe de urină contaminate, în special dacă este prezentă floră mixtă. Adulţii cu risc sunt femeile active sexual sau orice persoană care prezintă obstrucţie a tractului urinar, reflux vezicouretral, cateterizare a vezicii urinare, vezică neurogenă (asociată cu diabetul zaharat sau boli neurologice primare). Prostatita, uretrita şi vaginita pot fi deosebite prin urocultură cantitativă. Durerile în flanc, greaţa, vărsăturile, febra şi frisoanele indică o infecţie renală (pielonefrită). ITU reprezintă o cauză comună de septicemie, în special la vârstnici şi persoane instituţionalizate.

DEFECTE TUBULARE RENALE (VEZI CAP. 153)

În această categorie sunt incluse defecte anatomice, în general ereditare (de exemplu, rinichi polichistici, boală chistică medulară, rinichi cu medulară spongioasă) detectate în evaluarea hematuriei, a durerii în flanc sau a insuficienţei renale de cauză necunoscută. De asemenea, pot apărea defecte izolate sau generalizate în transportul tubular renal al electroliţilor, solviţilor, acizilor şi apei. Sindromul Fanconi se caracterizează prin defecte multiple în transportul tubular proximal al solviţilor; caracteristicile principale includ aminoaciduria izolată, glicozuria cu glucoză serică normală şi fosfaturie. De asemenea, în sindromul Fanconi pot apărea acidoză tubulară renală proximală, hipouricemie, hipokaliemie, poliurie, hipovitaminoză D, hipocalcemie şi proteinurie (cu proteine cu greutate moleculară mică). Acest sindrom poate fi ereditar (de exemplu, în boala Dent şi cistinoză) sau dobândit, produs de medicamente (ifosfamid, tenofovin,

acid valporic), toxine (acid aristolochic), metale grele, mielom multiplu sau amiloidoză. Alcaloza hipokaliemică ereditară este determinată de obicei de defecte ale transportului ionilor din cauza îngroşării braţului ascendent al ansei Henle (sindromul Bartter) sau a tubului contort distal (sindromul Gitelmann); după expunerea la aminoglicozide sau cisplatin, pot apărea defecte similare dobândite. Diabetul insipid nefrogen şi acidoza tubulară renală sunt produse de defecte în transportul apei şi acidului la nivelul tubului renal distal; aceste afecţiuni pot fi ereditare sau dobândite. Litiul, recomandat în psihoza bipolară şi alte afecţiuni psihiatrice înrudite, este o cauză comună a diabetului insipid nefrogen dobândit.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (VEZI CAP. 126)

O tensiune arterială > 140/90 mmHg afectează aproximativ 20% dintre adulţii americani; dacă nu este controlată adecvat, hipertensiunea arterială se poate complica cu accident vascular cerebral, infarct miocardic sau ICC şi poate contribui la dezvoltarea insuficienţei renale. De obicei, este asimptomatică până la apariţia simptomelor cardiace, renale sau neurologice; retinopatia sau hipertrofia ventriculară stângă (zgomot cardiac 4, dovezi electrocardiografice sau ecocardiografice) pot fi singurele sechele clinice. În majoritatea cazurilor, hipertensiunea arterială este asimptomatică, devenind evidentă clinic între vârsta de 25 şi 45 de ani. Hipertensiunea arterială secundară este, în general, sugerată de următoarele scenarii clinice: (1) hipertensiune severă sau refractară; (2) creştere bruscă a tensiunii arteriale peste valorile anterioare; (3) debut înainte de pubertate sau (4) vârsta < 30 de ani la un pacient obez, cu antecedente heredocolaterale negative. Există indicatori clinici care sugerează cauza. Hipokaliemia sugerează o hipertensiune renovasculară sau hiperaldosteronism primar; hipertensiunea arterială paroxistică asociată cu cefalee, diaforeză şi palpitaţii poate apărea în feocromacitom.

NEFROLITIAZA (VEZI CAP. 156)

Manifestările sugestive pentru nefrolitiază sunt: durere colicativă hematurie, disurie sau piurie neexplicată. Calculul poate fi vizualizat la un examen radiografic de rutină al rinichilor, ureterului şi vezicii urinare; la CT helicoidal fără contrast, cu secţiuni CT de 5 mm, pot fi detectaţi calculi nedetectaţi radiografic şi eventuale obstrucţii ale tractului urinar. Majoritatea calculilor sunt compuşi din calciu, fiind radioopaci şi se asociază cu calciurie şi/sau excreţie de oxalat, şi/sau niveluri scăzute ale excreţiei de citrat urinar. Struviţii sunt calculi mari, ramificaţi, radioopaci prezenţi în pelvisul renal şi sunt cauzaţi de o infecţie recurentă. Calculii de acid uric sunt radiotransparenţi. La sumarul de urină, se pot decela hematurie, piurie sau cristale patologice.

OBSTRUCŢIE DE TRACT URINAR (VEZI CAP. 157)

Obstrucţia tractului urinar produce simptome variabile în funcţie de cauza subiacentă, dacă este acută sau cronică, unilaterală sau bilaterală, completă sau parţială. Reprezintă o cauză importantă şi reversibilă a insuficienţei renale neexplicate. Obstrucţia la nivelul tractului urinar superior poate fi silenţioasă sau poate produce durere în flanc, hematurie şi infecţie renală. În obstrucţia de tract urinar inferior apar simptome vezicale sau prostatism. Consecinţele funcţionale sunt: poliurie, anurie, nicturie, acidoză, hiperkaliemie şi hipertensiune arterială. La examenul fizic, se poate decela o masă într-un flanc sau suprapubian; la percuţie, se evidenţiază o vezică mărită în volum. Un volum urinar rezidual post-golire crescut poate fi confirmat prin ecografia la patul bolnavului.

Pentru mai multe informații, vezi Partea 13: Disorders of the Kidney and Urinary Tract, p. 2279, în HPIM-18.

CAPITOLUL 148
Insuficiența renală acută

DEFINIȚIE

Insuficiența renală acută (IRA) sau leziunea renală acută, definită prin creșterea măsurabilă a concentrației creatininei serice (Cr) [de obicei, creștere relativă cu 50% sau creștere absolută cu 44-88 μmol/L (0,5-1,0 mg/mL)], apare la aproximativ 5-7% dintre pacienții spitalizați. Se asociază cu creșterea substanțială a mortalității și morbidității intraspitalicești. IRA poate fi anticipată în anumite circumstanțe clinice (de exemplu, după administrarea de substanță de contrast sau o intervenție chirurgicală majoră) și nu există tratamente farmacologice specifice care să o prevină sau să vindece. Menținerea unei perfuzii renale și a unui volum intravascular optime pare să fie extrem de importante în majoritatea circumstanțelor clinice; cofactorii importanți în IRA sunt: hipovolemia și medicamentele care interferează cu perfuzia renală și/sau filtrarea glomerulară [medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocante ale receptorilor angiotensinei].

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Clasificarea în trei categorii principale a IRA (prerenală, renală intrinsecă și postrenală) are o utilitate clinică considerabilă (Tabelul 148-1). *Insuficiența prerenală* este mai frecventă la pacienții spitalizați; este produsă de hipovolemia adevărată (de exemplu, diaree, vărsături, sângerări gastrointestinale sau cu alte localizări), de depleția „efectivă de volum circulator" sau „subumplere arterială", adică perfuzie renală redusă în caz de volum sangvin adecvat sau în exces. Hipoperfuzia renală apare în insuficiența cardiacă congestivă (ICC) (din cauza reducerii debitului cardiac și/sau tratament vasodilatator puternic), ciroza hepatică (cel mai probabil din cauza vasodilatației periferice și șuntarea arteriovenoasă), sindromul nefrotic și alte afecțiuni cu hipoproteinemie severă [proteine serice totale < 54 g/L (< 5,4 j/dL)] și boli neurovasculare (din cauza stenozei fixe la nivelul arterei renale principale sau a unei ramuri mari. Unele medicamente pot reduce perfuzia renală, în special AINS. Inhibitorii ECA și autoagoniștii receptorilor angiotensinei II pot reduce rata filtrării glomerulare, dar nu reduc perfuzia renală.

Cauzele *insuficienței renale intrinseci* depinde de contextul clinic. În cazul pacienților spitalizați, în special în secțiile de chirurgie sau de terapie intensivă, necroza tubulară acută (NTA) este un diagnostic frecvent. Un eveniment ischemic bine definit sau expunerea la un toxic (de exemplu, tratament cu aminoglicozide pot duce la NTA la pacienții spitalizați).

TABELUL 148-1 CAUZE FRECVENTE ALE INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

Insuficiența renală acută prerenală
Hipovolemie
Hemoragie
Pierderi gastrointestinale de lichide (de exemplu, vărsături, diaree)
Utilizare excesivă de diuretice
Supraîncărcare volumică cu reducerea perfuziei renale
Insuficiență cardiacă congestivă
Debit cardiac cu disfuncție sistolică
„Debit crescut" (de exemplu, anemie, tireotoxicoză)
Ciroză hepatică
Hipoproteinemie severă
Boală renovasculară
Medicamente
AINS, ciclosporine, inhibitori ECA, blocante ale receptorilor angiotensinei, cisplatin, aminoglicozide
Alte cauze
Hipercalcemie, „Al treilea spațiu" (de exemplu, pancreatită, răspuns inflamator sistemic), sindromul hepatorenal
Insuficiență renală intrinsecă
Necroză tubulară renală (NTA)
Hipotensiune sau șoc, azotemie prerenală prelungită, sindromul septicemiei postoperatorii, rabdomioliză hemoliză, medicamente
Substanțe de radiocontrast, aminoglicozide, cisplatin
Alte boli tubulointerstițiale
Nefrită interstițială alergică
Pielonefrită (bilaterală sau unilaterală în cazul rinichiului unic funcțional)
Intoxicația cu metale grele
Boală arteroembolică – după intervenții chirurgicale vasculare, tromboliză sau tratament anticoagulant
Glomerulonefrită
1. Asociată cu ANCA: granulomatoză cu poliangeită (Wegener), GN idiopatică panci-imună, PAN
2. Boală anti-MBG; izolată sau asociată cu afectare pulmonară (sindromul Goodpasture)
3. Mediată de complexe imune
Endocardita bacteriană subacută, LES, crioglobulinemia (cu sau fără hepatită C), GN postinfecțioasă (clasica GN poststreptococică)

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 148-1 CAUZE FRECVENTE ALE INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE (CONTINUARE)

Nefropatia cu IgA și purpura Henoch-Schönlein
Endoteliopatii glomerulare
Microangiopatia trombotică, hipertensiunea arterială, malignă, sclerodermia, sindromul antifosfolipidic, preeclampsia
Insuficiența postrenală (obstrucția tractului urinar)
Obstrucția colului vezical, calculi vezicali
Hipertrofia de prostată
Obstrucția uretrală prin compresie externă
Neoplasme pelvine sau abdominale, fibroză retroperitoneală
Nefrolitiază
Necroză papilară cu obstrucție

Abrevieri: ECA, enzima de conversie a angiotensinei; ANCA, anticorpi antineutrofilici citoplasmatici; AINS, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene; GN, glomerulonefrită; LES, lupus eritematos sistemic MBG, membrană bazală glomerulară; PAN, poliarterită nodoasă.

Alternativ, pacientul poate fi internat în spital prezentând NFA asociată cu rabdomioliză; factorii predispozanți sunt: alcoolismul, hipokaliemia și diferite medicamente (de exemplu, statine). Nefrita interstițială alergică, de obicei cauzată de antibiotice (de exemplu, peniciline, cefalosporine, sulfanilamide, chinolone și rimfampin) sau AINS poate fi, de asemenea, o cauză a insuficienței renale intrinseci. Substanțele de contrast radiografic pot să producă IRA la pacienții cu o boală renală preexistentă; riscul este mult mai crescut la diabetici cu afectare renală cronică. Angiografia coronariană, alte proceduri vasculare, tromboliza sau tratamentul anticoagulant pot determina formarea de ateroemboli, care produc IRA atât prin efect hemodinamic, cât și inflamator; livedoreticularis, fenomen embolic cu păstrarea pulsurilor periferice, și eozinofilia sunt indicii importante pentru diagnostic. Glomerulonefrita acută (Cap. 152) și microangiopatia trombolică (Cap. 155) pot cauza, de asemenea, IRA. Microangiopatiile trombotice pot fi subdivizate clinic în forme limitate renal [de exemplu, sindromul uremic hemolitic asociat cu *Escherichia coli* (SHU)] și forme sistemice [de exemplu, purpura trombocitopenică trombotică (PTT)]. Agenții farmacologici care pot determina microangiopatii trombotice includ: inhibitorii calcineurinei (ciclosporină și tacrolimus), chinină, agenți antitrombocitari (ticlopidină) și chimioterapeutice (de exemplu, mitomicina C și gemcitabina). Afecțiunile importante asociate cu PTT sunt: infecția cu HIV, transplantul de măduvă, lupusul eritematos sistemic (LES) și sindromul antifosfolipidic.

Insuficiența postrenală este determinată de obstrucția tractului urinar, care este mai frecventă la pacienții din ambulator decât la cei spitalizați; de asemenea, este mai frecventă la bărbați decât la femei. Obstrucția este de obicei la nivel uretral. Ocazional, calculii, papilele renale necrozante sau afecțiunile maligne (primare sau metastatice) pot produce obstrucție proximală.

EVALUARE CLINICĂ ȘI DE LABORATOR

Toţi pacienţii cu leziune renală acută prezintă un anumit grad de azotemie (creşterea nivelului ureei şi al creatininei serice). Alte caracteristici clinice depind de etiologia bolii renale. Pacienţii cu *azotemie prerenală*, produsă de hipovolemie, prezintă hipotensiune ortostatică, tahicardie, presiune venoasă jugulară scăzută şi mucoase uscate. Pacienţii cu azotemie prerenală şi ICC („sindrom cardiorenal") pot prezenta distensie venoasă jugulară, galop S_3, edem periferic şi pulmonar. De aceea, examinarea fizică este esenţială în stabilirea diagnosticului la pacienţii cu IRA prerenală. În general, raportul uree/creatinină tinde să fie crescut (> 20:1), mai frecvent în cazul hipovolemiei şi ICC decât în ciroză. De asemenea, acidul uric poate fi disproporţionat de ridicat în statusul prerenal necianotic (din cauza absorbţiei tubulare proximale crescute). Examenul de urină arată Na^+ scăzut (< 10-20 mmol/L; < 10 în cazul sindromului hepatorenal) şi excreţie fracţionată a sodiului (FE_{Na}) < 1% (Tabelul 148-2); sedimentul urinar conţine cilindri hialinici şi câţiva cilindri granulari, fără celule sau cilindri celulari. Ecografia renală este de obicei normală.

Pacienţii cu *insuficienţă renală intrinsecă* prezintă manifestări clinice variate. Glomerulonefrita (GN) este adesea însoţită de hipertensiune arterială şi edeme reduse până la moderate (asociate cu retenţie de Na, proteinurie şi uneori hematurie macroscopică). Pot apărea o afecţiune prodormală anterioară şi/sau simptome şi semne extrarenale accentuate dacă GN apare în contextul unei boli

TABELUL 148-2 INDICI URINARI DE DIAGNOSTIC PENTRU DIFERENȚIEREA AZOTEMIEI PRERENALE DE CEA INTRINSECĂ RENALĂ

	Constatări caracteristice	
Indice de diagnostic	Azotemie prerenală	Azotemie renală intrinsecă
Excreția fracționată a sodiului (%)[a] $U_{Na} \times P_{cr}/P_{Na} \times U_{cr} \times 100$	< 1	> 1
Concentrația sodiului urinar (mmol/L)	< 10	> 20
Raportul creatinină urinară/creatinină plasmatică	> 40	> 20
Raportul uree urinară/uree plasmatică	> 8	< 3
Densitatea specifică urinară	> 1,018	< 1,015
Osmolalitatea urinară (mosmol/kg H_2O)	> 500	< 300
Raportul uree/creatinină plasmatică (mg/dL)	> 20	< 10-15
Indexul insuficienței renale $U_{Na}/U_{cr}/P_{cr}$	< 1	> 1
Sediment urinar	Cilindri hialini	Cilindri granuloși maro și noroioși

[a] Cel mai sensibil indice

Abrevieri: P_{cr}, concentrația creatininei plasmatice; P_{Na}, concentrația sodiului plasmatic; U_{cr}, concentrația creatininei urinare; U_{Na}, concentrația sodiului urinar.

sistemice (de exemplu, vasculită, LES); acestea pot include: hemoptizie sau hemoragie pulmonară (vasculită sau LES), serozită (LES) și sinuzită neexplicată (vasculită). Analiza chimică a urinii poate fi imposibil de deosebit de cea a pacienților cu insuficiență prerenală; de fapt, unii pacienții cu GN prezintă hipoperfuzie renală (din cauza inflamației și a ischemiei glomerulare), rezultând hipereninemie, care duce la o expansiune acută de volum și hipertensiune arterială.

Analiza sedimentului urinar este foarte utilă în aceste cazuri. Hematiile, leucocitele și cilindrii celulari sunt caracteristici pentru GN; cilindrii hematici apar rareori în alte afecțiuni (adică sunt foarte specifici). În cazul nefritei inflamatorii (GN sau nefrita interstițială, vezi mai jos), ecogenitatea renală poate fi crescută la ecografie. Spre deosebire de pacienții cu GN, cei cu boală interstițială nu prezintă hipertensiune arterială sau proteinurie; o excepție notabilă este nefrita interstițială acută asociată cu AINS, care poate fi însoțită de proteinurie din cauza unei leziuni glomerulare cu modificări minime. Pot fi prezente hematuria și piuria, evidențiate la examenul urinei. Caracteristicile clasice ale sedimentului urinar în nefrita interstițială acută includ predominanța (> 10%) eozinofilelor urinare în colorație Wright sau Hansel; totuși, eozinofilele urinare pot fi crescute și în alte afecțiuni care cauzează IRA. Cilindrii leucocitari pot fi prezenți, în special în pielonefrită.

Sedimentul urinar la pacienții cu NTA ischemică sau toxică conține în mod caracteristic cilindri granulari „maro-noroioși" și cilindri cu celule epiteliale tubulare; de asemenea, se pot găsi celule epiteliale libere. În NTA, FE_{Na} este tipic > 1%, dar poate fi < 1% la pacienții cu NTA oligurică ușoară (de exemplu, în caz de rabdomioliză) și la cei cu afecțiuni „prerenale" subiacente (de exemplu, ICC sau ciroză).

Pacienții cu *insuficiență postrenală* din cauza obstrucției tractului urinar au o stare generală mai bună decât cei cu insuficiență prerenală sau intrinsecă, simptomele apărând doar când azotemia este extrem de crescută [uree > 54 μmol/L (150 mg/dL), creatinina > 1060-1325 μmol/L (12-15 mg/dL). Asocierea afectării capacității de concentrare a urinei „protejează" adeseori pacientul de complicațiile supraîncărcării volumului intravascular. Analiza electroliților urinari evidențiază de obicei FE_{Na} > 1%, iar examinarea microscopică a sedimentului urinar nu arată modificări semnificative. Ecografia este metoda diagnostică de elecție. La peste 90% dintre pacienții cu insuficiență postrenală se decelează la ecografie obstrucție a sistemului de colectare a urinei (de exemplu, ureter și calice dilatate); rezultatele fals negative includ obstrucția hiperacută și pierderea ureterului și/sau a rinichiului de o tumoră sau a ureterului în fibroza retroperiteoneală, obstrucționarea funcțională a fluxului urinar fără dilatație structurală.

TRATAMENT Insuficiența renală acută

Tratamentul trebuie să se axeze pe oferirea unor măsuri de susținere specifice etiologiei. De exemplu, pacienții cu insuficiență prerenală produsă de pierderi de fluide GI prezintă o corectare rapidă a leziunii acute renale după administrarea de fluide i.v. pentru a crește volumul vascular. Același tratament aplicat unui pacient cu insuficiență prerenală și ICC va fi contraproductiv; în acest caz, tratamentul bolii subiacente, cu vasodilatatoare și/sau agenți inotropici ar aduce mai multe beneficii.

Sunt doar câteva cauze intrinseci renale de leziune renală acută pentru care există un tratament sigur și eficient. GN asociată cu vasculită sau

LES răspunde la doze mari de corticosteroizi și agenți citotoxici (de exemplu, ciclofosfamidă); plasmafereza poate fi utilă în alte circumstanțe speciale (de exemplu, sindromul Goodpasture și SUH/PTT). Antibioticele pot fi suficiente în tratamentul IRA asociată cu pielonefrită sau endocardită. Există date contradictorii în ceea ce privește utilitatea corticosteroizilor în nefrita interstițială alergică. Mulți specialiști susțin utilizarea acestora dacă există dovezi clinice de insuficiență renală progresivă în pofida stopării medicamentului declanșator sau cu dovezi bioptice de boală severă, potențial reversibilă.

Tratamentul obstrucției de tract urinar implică adeseori consultul unui medic urolog. Pot fi necesare intervenții simple (de exemplu, plasarea unei sonde Foley) sau mai complicate (stenturi uretrale multiple și/sau tuburi de nefrostomie).

DIALIZA PENTRU IRA ȘI RECUPERAREA FUNCȚIEI RENALE Cele mai multe cazuri de IRA de comunitate sau intraspitalicești se rezolvă prin aplicarea unor măsuri suportive conservatoare în timp și cu răbdare. Dacă insuficiența neprerenală continuă să progreseze, trebuie luată în considerare dializa. Indicațiile tradiționale pentru dializă – supraîncărcarea volumică refractară la diuretice, hiperkaliemia, encefalopatia neexplicată altfel, pericardita, pleurita sau altă serozită inflamatorie și acidoza metabolică severă, funcție respiratorie sau circulatorie compromisă – pot compromite grav recuperarea după o boală acută nerenală. Prin urmare, dializa trebuie efectuată înainte de apariția acestor complicații. Incapacitatea de a furniza lichide necesare pentru antibiotice, inotropi și alte medicamente și/sau nutriție adecvată este, de asemenea, indicație de dializă intensivă.

Opțiunile de dializă pentru IRA includ: (1) hemodializă intermitentă (HDI); (2) dializă peritoneală (DP) și (3) tratament de înlocuire renală continuă (CRRT, adică hemodiafiltrare arteriovenoasă sau venovenoasă continuă). Cei mai mulți pacienți sunt tratați cu HDI. Nu se cunoaște dacă hemodializa convențională efectuată de trei ori pe săptămână este suficientă sau sunt necesare tratamente mai frecvente. În multe centre medicale se folosește DP pentru tratamentul IRA (riscurile includ: infecția asociată cu inserția cateterului intraperitoneal și insuficiență respiratorie din cauza distensiei abdominale). CRRT se recomandă doar la pacienții care tolerează HDI, de obicei din cauza hipotensiunii arteriale. Tehnici hibride de hemodializă, precum dializa lentă cu eficacitate scăzută (SLED), se pot utiliza în centrele medicale în care CRRT nu se folosește.

Pentru mai multe informații, vezi Liu K. D., Ghertow G. M.: Dialysis in the Treatment of Acute renal Failure, cap. 281, p. 2322, în HPIM-18.

CAPITOLUL 149

Insuficiența renală cronică și uremia

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența insuficienței renale cronice (IRC), definită în general ca alterarea ireversibilă a funcției renale, este mult mai mare decât numărul de pacienți aflați în stadiul final al bolii renale, în prezent ≥ 500 000 în Statele Unite. Există un spectru de afecțiuni legate de scăderea funcției renale; aspectele clinice și terapeutice diferă foarte mult în funcție de afectarea ratei de filtrare glomerulară (RFG): moderată (IRC stadiul 3, 30-59 mL/mm pe 1,73 m^2) (Tabelul 52-1), severă (IRC stadiul 4, 15-29 mL/mm pe 1,73 m^2) sau „boală renală în stadiul final" (IRC stadiul 5, < 15 mL/mm pe 1,73 m^2). De obicei, dializa este necesară dacă RFG < 10 mL/min pe 1,73 m^2. În Tabelul 149-1 sunt listate cauzele IRC.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Primul pas în efectuarea diagnosticului diferențial al IRC este stabilirea cronicității acesteia. Cele două componente principale în determinarea cronicității bolii sunt: istoricul și datele de laborator anterioare (dacă sunt disponibile) și ecografia renală, care este utilizată pentru a măsura mărimea rinichiului. În general, este mai posibil ca rinichii de dimensiuni mici (< 10-11,5 cm, în funcție de organism) să fie afectați de boală cronică. Deși în mod rezonabil specifică (există și puține rezultate fals-pozitive), reducerea dimensiunilor rinichilor este doar un marker moderat sensibil pentru IRC, adică există câteva afecțiuni comune în care afectarea renală poate fi cronică fără modificarea dimensiunilor rinichilor. Nefropatia diabetică, nefropatia asociată cu HIV

TABELUL 149-1 CAUZE FRECVENTE ALE INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE
Nefropatia diabetică
Nefropatia hipertensivă[a]
Glomerulonefrita
Boală renovasculară (nefropatia ischemică)
Boală renală polichistică
Nefropatia de reflux și alte boli renale congenitale
Nefrita interstițială, inclusiv nefropatia asociată cu analgezice
Nefropatia asociată cu HIV
Respingerea alogrefei („rejecție cronică")

[a] Frecvent, diagnostic de excludere; la un număr redus de pacienți, se efectuează biopsie renală; poate fi vorba de boală renală ocultă și hipertensiune arterială.

şi bolile infiltrative (de exemplu, mielomul multiplu) se pot asocia cu rinichi de dimensiuni mari în pofida cronicităţii. Biopsia renală, deşi este rar efectuată la pacienţii cu IRC, este o modalitate mai sigură de a demonstra cronicitatea; predominanţa glomerulosclerozei sau a fibrozei interstiţiale susţine puternic existenţa bolii cronice. Hiperfosfatemia, anemia şi alte modificări ale testelor de laborator nu sunt indicatori fiabili în diferenţierea bolii acute de cea cronică.

Odată stabilită starea de cronicitate, datele obţinute la examinarea fizică, testele de laborator şi evaluarea sedimentului urinar pot fi utilizate pentru a detetrmina etiologia. O anamneză detaliată va identifica afecţiunile asociate; de exemplu, diabetul zaharat, seropozitivitate HIV sau boala vasculară periferică. Identificarea antecedentelor heredocolaterale este extrem de importantă în identificarea bolii polichistice renale autozomal dominantă sau a nefritei ereditare (sindromul Alport). Istoricul ocupaţional poate evidenţia expunerea la toxine din mediu sau medicamente (inclusiv cele prescrise fără reţetă, de tipul analgezicelor sau plantelor chinezeşti).

Examenul fizic poate demonstra prezenţa unei mase abdominale (rinichi polichistici), diminuarea pulsurilor sau sufluri femurale/carotidiene (boală vasculară periferică aterosclerotică) sau sufluri abdominale sau femurale (boală renovasculară). Anamneza şi examinarea fizică pot furniza, de asemenea, date importante despre severitatea bolii. Excoriaţiile (prurit uremic), paloarea (anemia), slăbiciunea musculară şi halena amoniacală sunt semne de IRC avansată, ca şi pericardita, pleurita şi asterixis, complicaţii care impun efectuarea imediată a dializei.

Teste de laborator

Testele de urină şi sânge furnizează de obicei informaţii utile pentru determinarea etiologiei şi a severităţii IRC; studiile seriate determină ritmul de progresie şi/sau dacă IRC este acută. Proteinuria crescută (> 3,5 g/zi), hipoalbuminemia, hipercolesterolemia şi edemul sugerează sindromul nefrotic (Cap. 152). Nefropatia diabetică, nefropatia membranoasă, glomeruloscleroza segmentară focală, boala cu modificări minime, amiloidoza şi nefropatia asociată cu HIV sunt cauzele principale. Proteinuria poate scădea lent odată cu reducerea RFG, dar rareori ajunge la valori normale. Hiperkaliemia şi acidoza metabolică pot complica în final toate formele de IRC, dar pot fi mai importante la pacienţii cu boală renală interstiţială. Pentru a exclude boala renală asociată cu paraproteinemia, la toţi pacienţii cu vârsta > 35 de ani şi IRC se efectuează electroforeza proteinelor serice şi urinare. Dacă se suspectează o glomerulonefrită subiacentă, trebuie evaluată existenţa unei boli autoimune (de exemplu, LES) sau a unei infecţii (de exemplu, hepatita B sau C). Se măsoară concentraţia serică a calciului, fosforului, vitaminei D şi PTH pentru a evalua o boală osoasă metabolică. Pentru evidenţierea anemiei, se titrează hemoglobina, vitamina B_{12}, acidul folic şi fierul.

SINDROMUL UREMIC

Toxinele responsabile de apariţia sindromului urinar nu sunt pe deplin identificate. Creatina serică (Cr) este cel mai comun indicator de laborator al funcţiei renale. RFG poate fi estimat utilizând ecuaţia bazată pe Cr derivată din Modification of Diet in Renal Disease Study. Acest „eRFG" este în prezent raportat cu Cr de majoritatea laboratoarelor clinice din Statele Unite şi este baza clasificării IRC de către National Kidney Foundation (Tabelul 52-1).

Simptomele uremiei apar când Cr serică este mai mare de 530-710 μmol/L (> 6-8 mg/dL) sau Cr_{Cl} este < 10 mL/min, deși aceste valori pot varia mult. Uremia este deci diagnosticul clinic la pacienții cu IRC. Simptomele uremiei avansate includ: anorexie, scădere în greutate, dispnee, oboseală, prurit, tulburări ale somnului și ale gustului, stare de confuzie și alte forme de encefalopatie. Principalele constatări la examenul fizic sunt: hipertensiunea arterială, distensia venoasă jugulară, frecătura pericardică și/sau pleurală, slăbiciune musculară, asterixis, excoriații și echimoze. Modificările testelor de laborator pot include: hiperkaliemia, hiperfosfatemia, acidoza metabolică, hipocalcemia, hiperuricemia, anemia și hipoalbuminemia. Majoritatea acestor anomalii se ameliorează odată cu inițierea dializei, cu transplantul renal (Cap. 150 și 151) sau cu tratamentul medicamentos adecvat (vezi mai jos).

TRATAMENT Insuficiența renală cronică și uremia

Hipertensiunea arterială complică multe forme de IRC și justifică tratamentul agresiv pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral și pentru a încetini evoluția IRC (vezi mai jos). Hipervolemia contribuie la hipertensiune în majoritatea cazurilor, fiind necesară frecvent administrarea de diuretice puternice. Anemia se ameliorează prin administrarea de eritropoietină umană recombinată (rHuEPO); în practica medicală curentă, scopul este de a obține o concentrație a hemoglobinei de 100-110 g/L. Deficiența de fier și/sau alte cauze ale anemiei pot reduce răspunsul la rHuEPO și trebuie investigată dacă este prezentă. Este necesară adeseori suplimentarea cu fier; de obicei, este necesară administrarea parenterală de fier întrucât absorbția intestinală a fierului este redusă în IRC.

Hiperfosfatemia poate fi controlată prin restricția judicioasă a fosforului din dietă și utilizarea postprandială de agenți care leagă fosforul: fie săruri pe bază de calciu (carbonat sau acetat de calciu) sau agenți neabsorbabili (de exemplu, sevelamer). Hipokaliemia trebuie controlată prin restricția potasiului în dietă. Dializa trebuie luată în considerare dacă nivelul potasiului este > 6 mmol/L la testări repetate. Dacă afecțiunea nu poate fi controlată conservator, trebuie efectuată dializa (Cap. 150). De asemenea, este recomandat să se înceapă dializa dacă pacientul prezintă anorexie severă, scădere în greutate și/sau hipoalbuminemie, dar s-a demonstrat indubitabil că rezultatele în cazul pacienților malnutriți dializați sunt, în mod particular, slabe.

ÎNCETINIREA EVOLUȚIEI BOLII RENALE Studiile clinice prospective au analizat rolul controlului presiunii sangvine și a restricției de proteine din dietă asupra ratei de progresie a insuficienței renale. Controlul hipertensiunii arteriale este benefic, cu toate că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), și blocantele receptorilor angiotensinei (BRA) pot exercita efecte benefice mai ales datorită acțiunii lor asupra hemodinamicii intrarenale. Efectele inhibitorilor ECA și BRA sunt mai pronunțate la pacienții cu nefropatie diabetică și la cei fără diabet, dar cu proteinurie semnificativă (> 1 g/zi). Sunt necesare adeseori diuretice și alte medicamente antihipertensive, pe lângă inhibitorii ECA și BRA, pentru a optimiza controlul hipertensiunii arteriale și a atenua evoluția bolii; de asemenea, diureticele ajută în controlul potasiului seric (K^+).

Pentru mai multe informaţii, vezi Bargman J. K., Skonekin K.: Chronic Kidney Disease, cap. 280, p. 2308, în HPIM-18.

CAPITOLUL 150
Dializa

PREZENTARE GENERALĂ

Decizia de a începe dializa depinde de obicei de o combinaţie de factori: simptomatologia pacientului, afecţiunile asociate şi parametrii de laborator. Cu excepţia cazului în care este identificat un donator viu, transplantul este amânat de necesitate, din cauza lipsei de organe de la donatori decedaţi (timpul mediu de aşteptare este 3-6 ani în majoritatea centrelor de transplant). Opţiunile de dializă includ hemodializa şi dializa peritoneală (DP). Aproximativ 85% dintre pacienţii americani cu IRC fac hemodializă.

Indicaţiile absolute pentru dializă sunt: hipervolemie severă refractară la diuretice, hiperkaliemie şi/sau acidoză severe, encefalopatie neexplicată prin alte cauze, pericardită sau alte serozite. Indicaţiile adiţionale pentru dializă includ: uremia simptomatică (Cap. 149) (de exemplu, oboseală iritabilă, anorexie, disgenezie, greaţă, vărsături, prurit, dificultăţi de menţinere a atenţiei şi concentrării) şi malnutriţia proteică fără altă cauză descoperită. Nici creatina serică, ureea sangvină, clearence-ul la creatinină şi uree sau rata de filtrare glomerulară (RFG) nu sunt utilizate ca indicaţii absolute pentru dializă, deşi cei mai mulţi pacienţi prezintă, sau vor dezvolta rapid, simptome şi complicaţii când RFG scade sub aproximativ 10 mL/min. Totuşi, iniţierea preventivă a dializei la asemenea pacienţi, înainte de debutul simptomelor, nu îmbunătăţeşte evoluţia în stadiul final al bolii renale.

HEMODIALIZA

Hemodializa implică accesul direct la circulaţia sangvină, fie printr-o fistulă arttiovenoasă nativă (este metoda preferată pentru acces vascular), de obicei la nivelul articulaţiei pumnului (fistula „Brescia-Cimino"), ori printr-un grefon anteriovenos, de obicei din politetrafluoretilen, fie printr-un cateter intravenos cu diametru mare sau printr-un dispozitiv subcutanat ataşat la un cateter intravascular. Sângele este pompat prin fibrele tubulare ale rinichiului artificial („dializorul") şi spălat cu o soluţie cu o anumită compoziţie (izotonic, fără uree sau alţi compuşi azotaţi şi, în general, cu o concentraţie scăzută de potasiu). K^+ dializat variază de la 0 la 4 mM, în funcţie de K^+ predializă şi de starea clinică. Ca^{2+} dializat este în mod tipic 2,5 mg/dL (1,25 mM), HCO_3^- este 35 meq/L şi Na^+ dializat, 140 mM; acestea pot fi modificate în funcţie de situaţia clinică. Majoritatea pacienţilor fac dializă de trei ori pe săptămână, de obicei timp de 3-4 ore. Eficacitatea dializei depinde foarte mult de durata dializei, viteza fluxului sangvin, viteza dializatului şi suprafaţa dializorului.

TABELUL 150-1 Complicațiile hemodializei

Hipotensiune arterială	Amiloidoză legată de dializă
Boală vasculară accelerată	Malnutriție proteică
Scăderea rapidă a funcției renale reziduale	Hemoragie
Tromboza la nivelul locului de acces	Reacție anafilactoidă[a]
Infecția locului de acces sau de cateter	

[a] În special la prima utilizare a unor membrane de dializă celulozic-modificate „bioincompatibile"

Complicațiile hemodializei sunt listate în Tabelul 150-1. Multe dintre acestea se referă la procesul de hemodializă ca o terapie intensă, intermitentă. În contrast cu rinichiul nativ sau cu DP, ambele funcții dialitice majore (clearence-ul dializatului și îndepărtarea fluidului, sau „ultrafiltrarea") sunt realizate în perioade relativ scurte de timp. Fluxul rapid al fluidului poate produce hipotensiune arterială frecventă la pacienții diabetici la care nefropatia împiedică răspunsurile compensatorii (vasoconstricție și tahicardie) la depleția volumică intravasculară. Ocazional pot apărea confuzie sau alte simptome ale sistemului nervos central. Sindromul de dezechilibru de dializă se caracterizează prin cefalee, confuzie și convulsii (rareori), în asociere cu îndepărtarea rapidă precoce a fluidului, înainte de adaptarea la procedură; complicațiile pot fi evitate prin introducerea adițională a unei terapii dialitice cronice la pacienții uremici, începând cu tratamente de scurtă durată, scăderea fluxului sangvin și a dializatului.

DIALIZA PERITONEALĂ

DP nu necesită acces vascular; este necesară plasarea unui cateter peritoneal care permite introducerea soluției dializate în cavitatea abdominală, astfel, ureea, potasiul și celelalte molecule uremice sunt transferate prin membrana peritoneală, care funcționează ca un „rinichi artificial". Această soluție este similară celei utilizate în hemodializă, dar trebuie să fie sterilă; se utilizează mai degrabă lactatul decât bicarbonatul, pentru a furniza echivalenți bazici. DP este mult mai puțin eficientă în curățarea sângelui decât hemodializa și de aceea tratamentul este de lungă durată. În general, pacientul are posibilitatea de a efectua propriile „schimburi" (2-3 l de dializat, de 4-5 ori în timpul zilei) sau de a utiliza un dispozitiv automat în timpul nopții. În comparație cu hemodializa, DP are două avantaje majore: (1) independență și flexibilitate și (2) un profil hemodinamic mai blând.

Complicațiile sunt listate în Tabelul 150-2. Peritonita este complicația cea mai importantă. Pacientul prezintă dureri abdominale și dializat tulbure; numărul de leucocite din fluidul peritoneal este > 100/μL, 50% fiind neutrofile. Pe lângă efectele negative ale răspunsului inflamator sistemic, pierderea de proteine este de câteva ori mai mare în timpul episodului de peritonită. Dacă episodul de peritonită este sever sau prelungit, se schimbă cateterul sau chiar se trece pe hemodializă. De obicei, sunt implicate microorganisme gram-pozitive (în special *Staphylococcus aureus* și alte specii de stafilococi), infecțiile cu *Pseudomonas*

TABELUL 150-2 COMPLICAȚIILE DIALIZEI PERITONEALE

Peritonită	Amiloidoză legată de dializă
Hiperglicemie	Clearence insuficient din cauza bolii vasculare sau a altor factori
Hipertrigliceridemie	Uremie secundară pierderii funcției renale reziduale
Obezitate	
Hipoproteinemie	

sau fungi (în special *Candida*) tind să fie mai rezistente la antibioterapie şi de cele mai multe ori obligă la scoaterea cateterului. Antibioticele se administrează intravenos sau intraperitoneal când este necesar tratament intensiv.

Pentru mai multe informații, vezi Liu K. D., Chertow G. M.: Dialysis in the Treatment of Renal Failure; cap. 281, p. 2322, în HPIM-18.

CAPITOLUL 151
Transplantul renal

Odată cu apariţia medicamentelor imunosupresoare mai puternice şi mai bine tolerate şi îmbunătăţirea supravieţuirii pe termen scurt, transplantul renal rămâne tratamentul de elecţie pentru cei mai mulţi dintre pacienţii cu boală renală în stadiu final. Cele mai bune rezultate se obţin în cazul transplantului de la rude în viaţă, în parte datorită compatibilităţii tisulare mai bune şi a timpului de aşteptare minim; în mod ideal, transplantul se realizează înainte de debutul uremiei simptomatice sau al indicaţiilor pentru dializă. Astăzi, în multe centre se realizează transplant renal de la donatori neînrudiţi (de exemplu soţ/soţie). Supravieţuirea în aceste cazuri este mult superioară în comparaţie cu transplantul de la cadavru, deşi mai puţin favorabilă decât transplantul de o rudă. Factorii care influenţează supravieţuirea în cazul transplantului sunt enumeraţi în Tabelul 151-1. Transfuziile înainte de transplant trebuie evitate pentru a reduce probabilitatea producerii de antigene HLA incompatibile; dacă este absolut necesar, se preferă sânge iradiat cu reducerea leucocitelor. Contraindicaţiile transplantului renal sunt enumerate în Tabelul 151-2. În general, standardul actual de îngrijiri este acela că pacientul trebuie să aibă o speranţă de viaţă > 5 ani pentru a fi eligibil pentru transplant, întrucât beneficiile transplantului sunt realizate numai după o perioadă preoperatorie în care rata mortalităţii este mai înaltă decât la pacienţii comparabili aflaţi pe dializă.

REJECȚIA

Rejecţia imunologică este pericolul major pentru succesul pe termen scurt al transplantului renal. Rejecţia poate fi (1) hiperacută (disfuncţia imediată a

TABELUL 151-1 UNII FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ SUPRAVIEȚUIREA GREFEI ÎN TRANSPLANTUL RENAL

Incompatibilitate HLA	↓
Presensibilizare (anticorpi performanți)	↓
Donator foarte tânăr sau foarte în vârstă	↓
Donator de sex feminin	↓
Donator de origine afro-americană (în comparație cu rasa albă)	↓
Primitor mai în vârstă	↑
Primitor de origine afro-americană (în comparație cu rasa albă)	↓
Cauza insuficienței renale a primitorului este diabetul zaharat	↓
Perioadă prelungită de ischemie prin temperatură scăzută	↓
Hepatita C	↓
Dimensiunea mare a corpului primitorului	↓

grefei din cauza presensibilizării) sau (2) acută (modificarea bruscă a funcției renale, care apare în câteva săptămâni sau luni). Rejecția este de obicei detectată prin creșterea nivelului creatininei serice, dar și prin apariția hipertensiunii arteriale, febră, scăderea diurezei și, ocazional, sensibilitatea grefei. Biopsia percutanată din transplantul renal confirmă diagnosticul. Tratamentul constă

TABELUL 151-2 CONTRAINDICAȚIILE TRANSPLANTULUI RENAL

Contraindicații absolute
Glomerulonefrită activă
Infecții bacteriene active sau alte infecții
Neoplasm activ sau foarte recent
SIDA[a] cu semnificație clinică
Hepatită activă
Comorbidități grave (de exemplu, boala vasculară aterosclerotică)
Contraindicații relative
Probleme psihiatrice grave
Grad moderat/sever al comorbidităților
Hepatita C cu hepatită cronică sau ciroză
Necomplianță cu dializa sau alte tratamente medicale
Afecțiuni renale primare
Scleroză focală primară cu recurență anterioară a transplantului
Mielom multiplu
Amiloidoză
Oxaloză

[a] Multe centre de transplant consideră SIDA o contraindicație pentru transplant; cu toate acestea, transplantul la pacienții HIV-pozitivi este în creștere.

de obicei în pulsterapie cu metilprednison (500-1000 mg/zi, 3 zile). În cazurile refractare sau grave, se pot administra anticorpi monoclonali (antilimfocite T umane), timp de 7-10 zile.

IMUNOSUPRESIA

De obicei, terapia imunosupresivă de menţinere constă într-o schemă cu trei medicamente, fiecare medicament vizând un stadiu diferit al răspunsului imun. Ciclosporina şi tacrolimus, inhibitori ai calcineurinei, reprezintă baza terapiei imunosupresive. Cei mai puternici dintre agenţii orali disponibili, inhibitorii calcineurinei au îmbunătăţit considerabil supravieţuirea grefei pe termen scurt. Efectele secundare ale ciclosporinei sunt: hipertensiunea arterială, hiperkaliemie, tremor de repaus, hirsutism, hipertrofie gingivală, hiperlipidemie, hiperuricemie şi gută, precum şi o scădere lent progresivă a funcţiei renale cu pattern histologic caracteristic (care apare, de asemenea, şi în cazul transplantului de cord sau ficat). În timp ce profilul efectelor secundare ale tacrolimusului este similar în general cu al ciclosporinei, există un risc crescut de hiperglicemie, un risc mai scăzut de hipertensiune arterială şi, ocazional, căderea părului mai degrabă decât hirsutism.

Prednisonul se foloseşte frecvent în asociere cu ciclosporina, cel puţin în primele luni după transplant. Efectele secundare ale prednisonului includ: hipertensiunea arterială, intoleranţă la glucoză, manifestări cushingoide, osteoporoza, hiperlipidemia, acneea, depresia şi alte tulburări de dispoziţie.

Myclofenolat mofetilul s-a dovedit mai eficient ca azotioprina în terapia combinată cu inhibitori ai calcineurinei şi prednison. Efectele adverse majore ale myclofenolat mofetilului sunt: tulburări gastrointestinale (diareea este cea mai frecventă); leucopenia (şi trombocitopenia într-o măsură mai mică) apare doar la o parte dintre pacienţi.

Sirolimus este un medicament nou utilizat adesea în combinaţie cu alte medicamente, în special când inhibitorii calcineurinei sunt reduşi sau eliminaţi. Efectele secundare includ hiperlipidemia şi ulcerele orale.

ALTE COMPLICAŢII

Infecţia şi malignizarea reprezintă principalele complicaţii ale transplantului renal. Infecţia este frecventă la primitorii puternic imunodeprimaţi (de exemplu, primitor de rinichi prelevat de la cadavre, cu episoade multiple de rejecţie car au necesitat pulsterapie cu corticosteroizi sau cu anticorpi monoclonali). Microorganismele implicate depind în parte de caracteristicile donatorului şi ale primitorului şi de momentul de după transplant (Tabelul 151-3). În prima lună, predominante sunt infecţiile bacteriene. După o lună de la transplant, există un risc crescut semnificativ de infecţie sistemică cu citomegalovirus (CMV), în special la primitorii fără expunere anterioară care primesc o grefă de la donatori CMV-pozitivi. Administrarea profilactică de ganciclovir sau valacyclovir poate reduce riscul de infecţie cu CMV. Mai târziu, există un risc substanţial crescut de infestaţie fungică, în special la pacienţii la care nu se scade doza de prednison la < 20-30 mg/zi. O doză zilnică scăzută de trimetoprim-sulfametaxazol este eficientă în scăderea riscului de infecţie cu *Pneumocystis carinii*.

Grupul polioma al virusurilor ADN (BK, JC, SV 40) poate fi activat prin imunosupresie. Reactivarea BK este asociată cu un pattern de inflamaţie renală,

TABELUL 151-3 CELE MAI FRECVENTE INFECȚII OPORTUNISTE LA PRIMITORII UNUI TRANSPLANT RENAL

Peritransplant (< o lună)	Tardive (> 6 luni)
Infecțiile plăgilor	*Aspergillus*
Herpesvirus	*Nocardia*
Candidoză orală	BK virus (polyoma)
Infecții de tract urinar	Herpes zoster
Timpurii (1-6 luni)	Hepatita B
Pneumocystis carinii	Hepatita C
Citomegalovirus	
Legionella	
Listeria	
Hepatita B	
Hepatita C	

nefopatie BK, care poate determina pierderea allogrefei; terapia tipică implică reducerea imunosupresiei pentru a ajuta la eliminarea virusului reactivat.

Boala limfoproliferativă asociată cu virusul Epstein-Barr este cea mai importantă complicație neoplazică a transplantului renal, în special la pacienții care primesc terapie cu anticorpi monoclonali sau policlonali (globuline antilimfocitare, utilizate în anumite centre pentru inducerea imunosupresiei). Limfoamele non-Hodgkiniene și carcinomul scuamocelular cutanat, sunt, de asemenea, mai frecvente la pacienții cu transplant renal.

Pentru mai multe informații, vezi Chandraker A., Milford E. L., Saygh M. H.: Transplantation in the Treatment of Renal failure, cap. 282, p. 2327, în HPIM-18.

CAPITOLUL 152
Bolile glomerulare

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ (GN)

GN este numită frecvent „sindromul nefritic". Se caracterizează prin debutul brusc (zile) al azotemiei, al hipertensiunii arteriale, al edemului, al hematuriei, al proteinuriei și uneori al oliguriei. Retenția de sare și apă este cauzată de scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) și poate duce la congestia circulatorie. Cilindrii hematici evidențiați la sumarul de urină confirmă diagnosticul.

TABELUL 152-1 Cauzele glomerulonefritei acute

I Boli infecțioase

A. Glomerulonefrită poststreptococică[a]

B. Glomerulonefrită postinfecțioasă nestreptococică

1. Bacteriană: endocardita infecțioasă, „nefrita de șunt“, septicemia, pneumonia pneumocicică, febra tifoidă, sifilisul secundar, meningococemia.

2. Virală: hepatita B, mononucleaza infecțioasă, parotidita epidemică, rujeola, varicela, vaccina, infecția cu echovirus și virus Coxackie.

3. 3. Parazitară: malarie, toxoplasmoză.

II. Boli multisistemice: LES, vasculite, purpura Henoch-Schönleein, sindromul Goodpasture.

III. Boli glomerulare primare: glomerulonefrita mezangiocapilară, boala Berger (nefropatia cu IgA), glomerulonefrita mezangioproliferativă „pură“.

IV. Altele: sindromul Guillain-Barré, tumora de iradiere Wilms, autoadministrarea vaccinului anti-diftero-tetano-pertussis, boala serului.

[a] Cauza cea mai frecventă.
Abrevieri: LES, lupus eritematos sistemic.
Sursă: R. J. Glasscock, B. M. Brenner: HPIM-13.

Proteinuria este de obicei < 3 g/zi. Cele mai multe forme de GN au mecanisme imune umorale. Evoluția clinică depinde de leziunile subiacente (Tabelul 152-1).

Glomerulonefrita poststreptococică acută

Această afecţiune este prototipul şi cea mai frecventă cauză la copil. Nefrita apare la 1-3 săptămâni după o infecţie faringiană sau cutanată cu o tulpină „nefritogenă“ de streptococ β-hemolitic grup A. Diagnosticul se bazează pe o cultură faringiană sau cutanată pozitivă (dacă este posibilă), titruri pozitive pentru antigene antistreptococice (ASLO, anti-DNA-ază sau antihialuronidază) şi hipocomplementemia. Biopsia renală arată GN proliferativă difuză. Tratamentul constă în corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic. În majoritatea cazurilor, boala este autolimitantă, deşi prognosticul este mai puţin favorabil, iar anomaliile urinare pot persista şi în viaţa de adult.

Glomerulonefrita postinfecțioasă

Poate apărea după alte infecţii bacteriene, virale sau infecţioase, cum ar fi endocardita bacteriană, hepatita B şi pneumonia pneumococică. Manifestările clinice sunt mai reduse ca în cazul GN poststreptococice. Controlul infecţiei primare produce de obicei rezoluţia GN.

GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ

Este definită ca o reducere subacută a RFG cu > 50%, cu dovezi de GN proliferativă; cauzele sunt similare cu ale GN acute (Tabelul 152.2). Se clasifică în

TABELUL 152-2 CAUZELE GLOMERULONEFRITEI RAPID PROGRESIVE

I. Boli infecțioase
  A. Glomerulonefrită poststreptococică[a]
  B. Endocardita infecțioasă
  C. Sepsis visceral ocult
  D. Hepatita B (cu vasculită și/sau crioglobulinemie)
  E. Infecția cu HIV
  F. Hepatita C (cu crioglobulinemie, glomerulonefrită membranoproliferativă
II. Boli sistemice
  A. Lupus eritematos diseminat
  B. Purpura Henoch-Schönleein
  C. Vasculite necrotizante sistemice [(inclusiv granulomatoza cu poliangeită (boala Wegener)]
  D. Sindromul Goodpasture
  E. Crioglobulinemie esențială mixtă (IgG/IgM)
  F. Neoplazii
  G. Policondrita recidivantă
  H. Poliartrita reumatoidă (cu vasculită)
III. Medicamente
  A. Penicilamină
  B. Hidralazină
  C. Alopurinol (cu vasculită)
  D. Rifampicină
IV. Boală glomerulară primară sau idiopatică
  A.. Glomerulonefrită idiopatică progresivă
    1. Tip I – cu depozite lineare de Ig (mediată de anticorpi anti-MBG)
    2. Tip II – cu depozite granulare de Ig (mediată de complexe imune)
    3. Tip III – cu câteva sau fără depozite imune de Ig („pauci-imună")
    4. Indusă de anticorpi citoplasmatici antineutrofilici, formă frustă de vasculită
    5. Glomerulonefrita imunotactoidă
    6. Glomerulonefrita fibrilară
  B. Suprapusă pe o altă boală glomerulară primară
    1. Glomerulonefrita mezangiocapilară (membranoproliferativă), în special tip II
    2. Glomerulonefritamembranoasă
    3. Boala Berger (nefropatie IgA)

[a] Cauza cea mai frecventă.
Abrevieri: MBG, membrană bazală glomerulară.
Sursă: R. J. Glasscock, B. M. Brenner: HPIM-13.

trei subtipuri majore pe baza caracteristicilor biopsice şi fiziopatologice: (1) asociată cu complexe imune (de exemplu, în lupusul eritematos sistemic (LES), (2) „pauci-imună", asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici (ANCA) şi (3) asociată cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-GBM) (de exemplu, în sindromul Goodpasture).

Toate cele trei forme prezintă o GN proliferativă, cu semilune la microscopie optică, dar diferă prin rezultatele imunofluorescenţei şi ale biopsiei la microscopie electronică.

Lupusul eritematos sistemic (LES)

Implicarea renală este declanşată prin depozitarea complexelor imune circulante. Manifestările clinice ale LES, cu sau fără afectare renală, includ: artralgii, erupţii cutanate „în fluture", serozită, alopecie (căderea părului) şi afectarea sistemului nervos central. Sindromul nefrotic cu insuficienţă renală este frecvent. Biopsia renală evidenţiază GN mezangială, focală sau difuză şi/sau nefropatie membranoasă. GN difuză, cea mai comună caracteristică la biopsiile renale seriate, se caracterizează prin: sediment activ, proteinurie severă şi insuficienţă renală progresivă; are un prognostic nefavorabil. Testul la anticorpi antinucleari şi anticorpi anti-ADN-ază; este prezentă hipocomplementemia. Tratamentul include glucocorticoizi şi agenţi citotoxici. Ciclofosfamida administrată lunar p.o. sau i.v. este cel mai frecvent folosită, de obicei pe o perioadă de 6 luni; pacienţii de vârstă reproductivă ar trebui să apeleze la banca de spermă şi ovule. O alternativă este micofenolatul de mofetil.

Glomerulonefrita pauci-imună, asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA)

Poate fi limitată la rinichi (GN pauci-imună idiopatică) sau asociată cu vasculită sistemică [granulomatoza cu poliangeită (boala Vegener) sau poliartrita nodoasă microscopică]. Caracteristica definitorie este prezenţa ANCA circulanţi. Aceştia sunt detectaţi prin imunofluorescenţa neutrofilelor fixate cu alcool; un pattern „perinuclear" (pANCA) este de obicei determinat de anticorpi antimieloperioxidază (MPO), în timp ce un pattern „citoplasmatic" (cANCA) este aproape întotdeauna determinat de reactivitatea împotriva proteinazei-3 (PR 3). Este obligatorie confirmarea prin testul enzimatic de imunoabsorbţie cuplată pentru antigenele MPO şi PR 3, deoarece pattern-ul pANCA poate fi cauzat de anticorpi împotriva altor neutrofilice (de exemplu, lactoferina; acestea nu au aceeaşi legătură cu vasculita şi cu GN pauci-imună). Titrurile anticorpilor anti-MPO sau anti-PR 3 nu sunt legate întotdeauna cu activitatea bolii.

Pacienţii prezintă de obicei un sindrom prodromal asemănător gripei, cu mialgii, febră, artralgii, anorexie şi scădere în greutate. Se pot adăuga complicaţii cutanate, pulmonare, de tract respirator superior (sinuzită) sau neurologice (mononevrită monoplex) ale vasculitei sistemice asociate. În particular, capilaritatea necrozantă pulmonară poate determina hemoptizie şi hemoragie pulmonară.

Tratamentul standard iniţial pentru GN rapid progresivă asociată cu ANCA include metilprednisolon şi ciclofosfamidă; depleţia mai specifică a limfocitelor B cu anticorpi anti-CD 20 (rituximab) reprezintă o alternativă. În unele centre se utilizează o plasmafereză ca tratament iniţial la pacienţii cu sindrom pulmonar-renal sever sau pentru a evita dializa la pacienţii cu afectare renală gravă. Dozele de steroizi trebuie treptat reduse imediat ce inflamaţia acută se

remite, ciclofosfamida se continuă până la obţinerea remisiei stabile, de obicei în 3-6 luni. Pacienţii trebuie să primească tratament profilactic pentru pneumonia cu *Pneumocystis carinii* (jiroveci) (PCP) cu trimetroprim-sulfametoxazol, atovaquone sau dopsonă. O formă de imunosupresie de menținere este standard, de obicei 12-18 luni după obţinerea remisie stabile; medicamentele includ metrotrexat, micofenolat mofetil şi azatioprină.

Boala antimembrană bazală glomerulară

Este cauzată de anticorpii împotriva domeniului α 3 NCl (monocolagen) al colagenului tip IV; prezenţa anticorpilor anti-MBG circulanți şi imunofluorescenţa liniară a biopsiei renale stabilesc diagnosticul. Pacienții pot prezenta GN izolată; complexul clinic format din nefrită anti-MBG şi hemoragie pulmonară reprezintă sindromul Goodpasture. Plasmafereza poate duce la remisia bolii; prognosticul renal este grav la pacienții care primesc suport dialitic, cu > 50% semilune la biopsia renală sau creatinină > 5-6 mg/dL. Hemoragia pulmonară severă se tratează cu glucocorticoizi i.v. (de exemplu, 1 g/zi x 3 zile). Aproximativ 10-15% dintre pacienți prezintă şi ANCA împotriva MPO, unii având semne de vasculită (de exemplu, vasculită leucoplazică cutanată).

Purpura Henoch-Schönlein

Este o vasculită generalizată care determină nefropatie cu IgA, purpură, artralgii şi dureri abdominale; apare în principal la copii. Afectarea renală determină hematurie şi proteinurie. Nivelul seric al IgA este crescut la 50% dintre pacienţi. Biopsia renală este utilă pentru prognostic. Tratamentul este simptomatic.

SINDROMUL NEFROTIC (SN)

Se caracterizează prin albuminurie (> 3,5 g/zi) şi hipoalbuminemie (> 3,5 g/L) şi este însoţit de edeme, hiperlipidemie şi lipidurie. Excreţia de proteine poate fi măsurată în urina colectată în 24 de ore, pe baza raportului proteină/creatinină în urină sau a raportului albumină/creatinină într-o probă de urină aleatorie. Măsurarea excreției de creatinină ajută la definirea caracterului adecvat al colectării urinei pe 24 de ore; excreția zilnică de creatinină trebuie să fie 20-25 mg/kgcorp la bărbați şi 15-20 mg/kgcorp la femei. Pentru probele de urină aleatorii, raportul dintre proteine sau albumină şi creatinină în mg/dL aproximează excreţia urinară de proteine în 24 de ore, deoarece excreţia de creatinină este doar puţin mai mare de 1000 mg/zi/1,73m^2. Un raport proteine/creatinină în urină egal cu 5 este de aceea echivalent cu 5 g/zi/1.73m^2. Măsurarea excreţiei urinare de proteine în probe de urină a înlocuit colectarea urinei pe 24 de ore datorită utilizării mai uşoare şi a evitării necesităţii de folosire a unei cantităţi mari de urină. Raportul proteine totale/creatinină nu detectează microalbuminuria, un nivel al albuminei excretate aflat sub nivelul de detecţie al testelor pentru proteine totale; de aceea, raportul albumină/creatinină urinară este preferat ca test screening pentru un nivel mai scăzut al proteinuriei.

În afară de edem, complicaţiile SN includ: tromboza venei renale şi alte afecţiuni tromboembolice, infecţii, deficitul de vitamina D, malnutriţie proteică şi intoxicaţia cu medicamente din cauza scăderii legării de proteine.

La adult, cauza cea mai frecventă de SN este diabetul zaharat. Alte cauze mai rare sunt: LES, amiloidoza, medicamentele, neoplaziile şi alte afecţiuni (Tabelul

TABELUL 152-3 CAUZELE SINDROMULUI NEFROTIC (SN)

Cauze sistemice	Boală glomerulară
Diabet zaharat, LES, amiloidoză, nefropatie asociată infecției cu HIV	Membranoasă Boală cu leziuni minime
Medicamente: săruri de aur, penicilinamină, probenecid, heroină, AINS, pamidronat, interferon	Glomeruloscleroză focală
Infecții: endocardită bacteriană, hepatita B, infecții de șunt, sifilis, malarie, schistosomioză, hepatită	GN membranoproliferativă
Neoplazii: mielom multiplu, boală de depozit a lanțurilor ușoare, boala Hodgkin și alte limfoame, leucemia, carcinomul mamar și gastrointestinal	GN mezangioproliferativă GN imunotactoidă și fibrilară

Abrevieri: AINS, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene; GN, glomerulonefrită; LES, lupus eritematos sistemic.
Sursă: modificat după Glassoch, B. M. Brenner: HPIM-13.

152-3). Prin excludere, restul sunt idiopatice. Cu excepţia nefropatiei diabetice, biopsia renală este necesară pentru diagnostic şi tratament.

Boala cu leziuni minime

Cauzează aproximativ 10-15% dintre SN idiopatice ale adultului şi 70-90% dintre SN ale copilului. Tensiunea arterială este normală; RFG este normală sau uşor scăzută; sedimentul urinar este benign sau sunt prezente câteva hematii. Proteinuria selectivă este variabilă la adulţi. În unele cazuri, pot fi prezente alergii, infecţii de tract respirator superior sau vaccinări recente; medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene pot cauza boala cu leziuni minime cu nefrită interstiţială. Rareori poate apărea insuficienţă renală, în particular la vârstnici. Biopsia renală la microscopie electronică arată fuziunea pedicelelor. Remisiunea proteinuriei cu glucocorticoizi este un prognostic favorabil; agenţii citotoxici pot fi necesari în cazul recidivei. Evoluţia către insuficienţă renală este rară. În unele cazuri de rezistenţă la terapia cu corticosteroizi, s-a suspectat scleroza focală.

Glomerulonefrita membranoasă

Această afecţiune se caracterizează prin depozite subepiteliale de IgG; reprezintă cauza a aproximativ 30% dintre SN idiopatice ale adultului. Pacienţii prezintă edeme şi proteinurie nefrotică. La momentul punerii diagnosticului, pacientul are tensiune arterială, RFG şi sediment urinar normale. Hipertensiunea arterială, insuficienţa renală uşoară şi sedimentul urinar anormal apar mai târziu în evoluţie. Tromboza venei renale este relativ frecventă, faţă de alte forme de SN. Poate apărea în asociere cu LES, hepatita B, tumori solide şi expunere la anumite medicamente (doze crescute de captopril sau penicilinamină). La majoritatea pacienţilor cu GN membranoasă idiopatică, sunt detectaţi autoanticorpi antifosfolipază A_2 tip M (PLA_2R) circulanţi. Unii pacienţi evoluează

către boală renală în stadiu final; totuşi, 20-33% dintre pacienți pot prezenta remisie spontană. Sexul masculin, vârsta înaintată, hipertensiunea arterială şi persistența unui proteinurii semnificative (> 6 g/zi) se asociază cu un risc crescut de boală progresivă. Terapia imunosupresivă optimă este controversată. Glucocorticoizii administrați singuri nu sunt eficienți. La unii pacienți, agenții citotoxici pot promova remisia completă sau parțială (ciclosporina). Terapia cu anticorpi anti CD 20 (rituximab) pare a avea rezultate promițătoare în concordanță cu rolul celulelor B şi al anticorpilor anti-PLA_2R în fiziopatologie. Scăderea proteinuriei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi/sau blocante ale receptorilor pentru angiotensină (ARB) reprezintă, de asemenea, o parte importantă a terapiei.

Glomeruloscleroza focală (GSF)

GSF poate fi primară sau secundară; forma primară este mai acută, similară bolii cu leziuni minime în SN instalat brusc, dar cu prezența hipertensiunii arteriale, a insuficienței renale şi a hematuriei. Implică fibroza unor porțiuni de glomeruli (în primul rând, juxtaglomerulari) şi apare la aproximativ 35% dintre pacienții cu SN. Există câteva subtipuri patologice de GSF idiopatică, cu implicații prognostice. În particular, varianta „glomerulopatie cu colaps" este similară patologic cu nefropatia asociată infecției cu HIV; ambele determină boala rapid progresivă.

Pacienții de origine afro-americană sunt afectați în mod disproporționat de GSF, nefropatie asociată infecției cu HIV şi alte boli renale nondiabetice, cu incidență înaltă, susceptibilitate mai mare (nefropatia asociată HIV) şi risc mai mare de evoluție spre boală renală în stadiu terminal. Variantele „specific africane" ale genei APOL 1, care codifică apolipoproteina L1 exprimată în podocitele glomerulare, au fost recent implicate în acest risc genetic crescut.

Tratamentul GSF primară începe de obicei cu o cură prelungită de corticosteroizi; mai puțin de jumătate dintre pacienți vor prezenta remisie. Ciclosporina este un tratament alternativ pentru menținerea remisiei şi la pacienții care prezintă rezistență la corticoterapie. Ca şi în alte glomerulopatii, scăderea proteinuriei cu inhibitori ECA şi/sau ARB este o componentă importantă a tratamentului. GSF poate reapărea după transplant renal, ceea ce poate determina pierderea alogrefei.

GSF secundară poate apărea în stadiile tardive ale oricărei forme de boală renală asociată cu pierderea nefronilor (de exemplu, GN izolată, pielonefrită, siclemie, reflux vezico-uretral). Tratamentul constă în controlul tensiunii arteriale şi terapie antiproteinurică cu inhibitori ECA. Tratamentul cu corticosteroizi nu este eficient pentru GSF. De obicei, diagnosticul dintre cauzele primare şi cele secundare se bazează pe istoricul clinic, dimensiunile rinichilor, caracteristicile biopsiei şi afecțiunile asociate.

Glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP)

Se caracterizează prin expansiunea mezangială şi extinderea proliferării în bucla capilară. Există două variante ultrastructurale. În GNMP tip I, sunt prezente depozite subendoteliale electrono-dense, C_3 este depozitat în pattern glomerular, indicator al patogenezei imunocomplexe; IgG şi componentele timpurii ale complementului pot fi sau nu prezente. În GNMP tip II, lamina densă a MBG se transformă, devenind electrono-densă, aşa cum este membrana bazală

la nivelul capsulei Bowman şi al tubilor renali. Nivelurile de C_3 sunt neregulate în MBG. Sunt prezente cantităţi mici de Ig (de obicei, IgM), dar componentele timpurii ale activării complementului sunt absente. Nivelul seric al complementului este scăzut. GNMP apare în special la adulţii tineri. Tensiunea arterială şi RFG sunt normale, iar sedimentul urinar este activ. Unii pacienţii pot prezenta nefrită sau hematurie. Leziuni similare apar în LES şi sindromul hemolitic uremic. Hepatita C a fost legată de GNMP, adeseori în asociere cu crioglobulinemia. Tratamentul cu α-interferon şi ribavirin determină în unele cazuri remisia bolii renale, în funcţie de serotipul virusului hepatic C; cu toate acestea, insuficienţa renală exclude tratamentul cu ribavirin. S-au utilizat glucocorticoizi, agenţi citotoxici, medicamente antiplachetare şi plasmafereza, dar cu succes limitat; rituximabul este un medicament mai nou care pare să fie eficient. GNMP poate să reapară în alogrefe.

Nefropatia diabetică

Nefropatia diabetică este principala cauză de SN. Deşi durata anterioară a diabetului zaharat (DZ) este variabilă, proteinuria în DZ tip 1 poate apărea după 10-15 ani de la debutul diabetului, evoluează spre SN şi apoi duce la insuficienţă renală în 3-5 ani. Retinopatia este aproape universală în DZ tip 1 asociat cu nefropatie, în aşa măsură încât absenţa retinopatiei impune luarea în consideraţie a altor leziuni glomerulare (de exemplu, nefropatia membranoasă). În contrast, doar aproximativ 60% dintre cazurile de diabet zaharat tip 2 asociat cu nefropatia diabetică prezintă retinopatie. Manifestările clinice includ: proteinurie, hipertensiune arterială progresivă şi insuficienţă renală progresivă. Modificările patologice includ: scleroză mezangială difuză şi/sau glomeruloscleroză nodulară (Kimmelstiel-Wilson). Totuşi, rareori se efectuează biopsia; în măsura în care evaluarea anuală a microalbuminemiei reprezintă managementul de rutină pentru toţi diabeticii, istoricul natural este o componentă importantă a diagnosticului. În mod tipic, pacienţii evoluează de la microalbuminemie (30-300 mg/24 de ore) la proteinurie pozitivă măsurată cu ajutorul dipstick-ului (> 300 mg albuminemie) şi apoi, progresiv, la proteinurie evidentă şi insuficienţă renală cronică. Totuşi, proteinuria poate fi destul de variabilă în nefropatia diabetică, cu mai mult de 25 g/24 de ore în absenţa insuficienţei renale profunde, sau alternativ, cu insuficienţă renală progresivă şi proteinurie modestă şi stabilă.

Tratamentul cu inhibitori ECA întârzie debutul nefropatiei şi al bolii terminale renale în diabetul zaharat tip 1 cu microalbuminurie şi/sau declinul funcţiei renale, şi trebuie instituit la toţi pacienţii care tolerează această clasă de medicamente. Dacă apare tusea la un pacient tratat cu inhibitori ECA, se foloseşte un ARB. Pacienţii cu DZ de tip 2 şi microalbuminurie sau proteinurie pot primi tratament cu inhibitori ECA sau ARB. Deşi nu există studii pe termen lung, mulţi specialişti recomandă tratamentul combinat cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (ISRAA), adică ARB, inhibitori ECA, blocante ale receptorilor pentru mineralocorticoizi şi/sau inhibitori ai reninei la pacienţii cu proteinurie semnificativă, persistentă. Hiperkaliemia, hipotensiunea arterială şi/sau RFG în scădere pot limita tratamentul simplu sau combinat cu ISRAA. Dacă apare hiperkaliemia şi nu poate fi controlată prin (1) control optimizat al glucozei, (2) diuretice de ansă (dacă sunt necesare), sau (3) tratamentul acidozei metabolice (dacă este prezentă), se impune controlul atent al tensiunii arteriale cu agenţi alternativi.

Evaluarea SN este arătată în tabelul 152-4.

TABELUL 152-4 EVALUAREA SINDROMULUI NEFROTIC
Probă de urină aleatorie: proteine și creatinină
Albumină, colesterol, complemente serice
Electroforeza proteinelor urinare
Excluderea LES, a diabetului zaharat
Reevaluarea expunerii la medicamente
Biopsie renală
Se ia în considerație o neoplazie (la pacienții vârstnici cu GN membranoasă sau cu leziuni minime)
Se ia în considerație tromboza venei renale (dacă sunt prezente GN membranoasă sau simptome de embolie pulmonară)

Abrevieri: GN, glomerulonefrită; LES, lupus eritematos sistemic.

TABELUL 152-5 CAUZE GLOMERULARE ALE ANOMALIILOR URINARE ASIMPTOMATICE

I. Hematurie cu sau fără proteinurie
  A. Boală glomerulară primară
    1. Boala Berger (nefropatie cu IgA)[a]
    2. Glomerulonefrită mezangiocapilară
    3. Alte hematii glomerulare primare însoțite de proliferare mezangială pură, glomerulonefrită proliferativă focală și segmentară, și alte leziuni
    4. Boala „membranei bazale subțiri“ (forma frustă a sindromului Alport)
  B. Asociate cu boli ereditare sau sistemice
    1. Sindromul Alport și alte hematurii familiale „benigne“
    2. Boala Fabry
    3. Siclemia
  C. Asociate cu infecții
    1. Glomerulonefrită poststreptococică în curs de vindecare
    2. Alte glomerulonefrite postinfecțioase
II. Proteinurie nonnefritică izolată
  A. Boli glomerulare primare
    1. Proteinurie „ortostatică“
    2. Glomeruloscleroză focală și segmentară
    3. Glomerulonefrită membranoasă
  B. Asociată cu boli multisistemice sau heredofamiliale
    1. Diabet zaharat
    2. Amiloidoză
    3. Sindromul unghi-rotulă

[a] Cea mai frecventă.
Sursă: R. J. Glassoch, B. M. Brenner: HPIM-13

TABELUL 152-6 CARACTERISTICI SEROLOGICE ALE UNOR BOLI SISTEMICE CARE CAUZEAZĂ BOALA GLOMERULARĂ

Boală	C_3	Ig^+	FANA	Anti-ADN_{dc}	Anti-MBG	Cryo-Ig	CIC	ANCA
LES	↓	↑ IgG	+++	++	–	++	+++	±
Sindromul Goodpasture	–	–	–	–	+++	–	±	+ (10-15%)
Purpura Henoch-Schönlein	–	↑ IgA	–	–	–	±	++	–
Poliarterită	↓↑	IgG	+	±	–	++	+++	+++
Granulomatoza cu poliangeită (Wegener)	↓↑	↑ IgA, IgE	–	–	–	±	++	+++
Crioglobulinemia	↓	±	–		–	+++	++	–
		↓↑ IgG						
		IgA, IgD						
Mielomul multiplu	–	IgE	–		–	+	–	–
Macroglobulinemia Waldenström	–	↑ IgM	–	–	–	–	–	–
Amiloidoza	–	± Ig	–	–	–	–	–	–

Abrevieri: ANCA, anticorpi antineutrofilici citoplasmatici; anti-ADN_{dc}, anticorpi anti-ADN dublu catenar (nativ); anti-MBG, anticorpi antimembrană bazală glomerulară; CIC, complexe imune circulante; Crio-Ig, crioglobulinemie; C_3, componenta C_3 a complementului; FANA, testul anticorpilor antinucleari fluorescenți; Ig, nivelul imunoglobulinelor; LES, lupus eritematos diseminat; –, normal; + ușor anormal ocazional; ++ adesea anormal; +++ extrem de anormal.

Sursă: R. J. Glassoch, B. M. Brenner: HPIM-13.

ANOMALII ASIMPTOMATICE ALE SEDIMENTULUI URINAR

Proteinuria în interval nonnefrotic și/sau hematuria neînsoțită de edeme, RFG scăzută sau hipertensiunea arterială pot avea cauze multiple (Tabelul 152-5).

Boala cu membrană bazală subțire

Această afecțiune, numită și hematurie benignă, poate determina până la 25% dintre hematuriile izolate, susținute, în absența proteinuriei. La biopsia renală, se observă membrana bazală subțiată difuz, cu alte modificări minime. Poate fi ereditară, determinată în unele cazuri de defecte ale colagenului tip IV. Pacienții prezintă hematurie glomerulară persistentă, cu proteinurie minimă. Prognosticul renal este controversat, dar pare a fi relativ benignă.

Nefropatia cu IgA (Boala Berger)

Această afecțiune este o altă cauză frecventă de hematurie recurentă cu origine glomerulară; este mai frecventă la bărbații tineri. Sunt prezente episoade de hematurie macroscopică cu simptome asemănătoare gripei, dar fără erupție cutanată, dureri abdominale sau artrită. Biopsia renală evidențiază depozite mezangiale difuze de IgA, adeseori cu cantități mici de IgG; aproape întotdeauna sunt detectate C_3 și properdină, dar nu și C_1q sau C_4. Prognosticul este variabil; 50% dintre pacienți dezvoltă boală renală la stadiu terminal în următorii 25 de ani; cel mai mare risc îl au pacienții de sex masculin cu hipertensiune arterială și proteinurie masivă. Glucocorticoizii și alți agenți imunosupresivi nu s-au dovedit eficienți, cu excepția pacienților care prezintă GN rapid progresivă. Un studiu randomizat a sugerat un beneficiu terapeutic modest al uleiurilor de pește. Rareori reapare la nivelul alogrefelor.

Glomerulopatia asociată cu boli sistemice (Tabelul 152-6)

Pentru mai multe informații, vezi Lewis J. B., Neilson E. G.: Glomerular Disease, cap. 283, p. 2334, în HPIM-18.

CAPITOLUL 153

Afecțiuni renale tubulointerstițiale

Bolile tubulointerstițiale constituie un grup divers de afecțiuni acute și cronice, ereditare și dobândite care implică tubulii renali și structurile de suport (Tabelul 153-1). Din punct de vedere funcțional, acestea pot avea ca rezultat o largă varietate de fenotipuri fiziologice, incluzând diabetul insipid (DI) nefrogen cu poliurie, acidoza metabolică fără gap anionic, depleția de sare și hipo- sau hiperkaliemia. Azotemia este comună din cauza asocierii cu fibroza și/sau ischemia glomerulară. În comparație cu glomerulonefrita, proteinuria

TABELUL 153-1 CAUZELE PRINCIPALE ALE BOLII TUBULOINTERSTIȚIALE RENALE

Toxine	
Toxine exogene	Toxine metabolice
Nefropatia determinată de analgezice[a]	Nefropatia urică acută
Nefropatia saturnină	Nefropatia gutoasă[a]
Nefropatia determinată de plante chinezești	Nefropatia hipercalcemică
Nefropatia endemică balcanică	Nefropatia hipokaliemică
Nefrotoxine diverse (de exemplu, antibiotice, ciclosporină, substanțe de contrast radiografice, metale grele)[a,b]	Toxine metabolice diverse (de exemplu, hiperoxaluria, cistinoza, boala Fabry)
Neoplazii	
Limfoame	
Leucemie	
Mielom multiplu (nefropatia cu cilindri, amiloidoza AL)	
Afecțiuni imunologice	
Nefrita interstițială acută (alergică)[a,b]	Rejecția grefei
Sindromul Sjögren	Nefropatia asociată infecției cu HIV
Amiloidoza	
Afecțiuni vasculare	
Nefroscleroza arteriolară[a]	Nefropatia cu siclemie
Boala ateroembolică	Necroza tubulară acută[a,b]
Bolile renale ereditare	
Boli asociate cu insuficiență renală	Afecțiuni tubulare ereditare
Boală renală polichistică autozomal dominantă	Sindromul Barter (alcaloza hipokaliemică ereditară)
Boală renală polichistică autozomal recesivă	Sindromul Gitelman (alcaloza hipokaliemică ereditară)
Boală renală chistică medulară	Pseudohipoaldosteronism tip I (hipotensiune arterială/depleție de sare și hiperkaliemie)
Nefrită ereditară (boala Alport)	Pseudohipoaldosteronism tip II (hipertensiune arterială și hiperkaliemie)
	Sindromul Liddle (hipertensiune arterială și hiperkaliemie)
	Hipomagnezemie ereditară

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 153-1 CAUZELE PRINCIPALE ALE BOLII TUBULOINTERSTIȚIALE RENALE (CONTINUARE)

Bolile renale ereditare
Diabet insipid nefrogen ereditar X-linkat (disfuncția receptorului AVP) autozomală (disfuncția aquaporinei-2)
Infecții
Pielonefrită acută[a,b]
Pielonefrită cronică
Afecțiuni diverse
Obstrucția cronică a tractului urinar[a]
Refluxul vezico-uretral[a]
Nefrita de iradiere

[a] Frecventă.
[b] De obicei, acută.

și hematuria sunt mai puțin dramatice, iar hipertensiunea arterială este mai puțin frecventă. Consecințele funcționale ale disfuncției tubulare sunt enumerate în Tabelul 153-2.

NEFRITA INTERSTIȚIALĂ ACUTĂ (NIA)

Medicamentele sunt cauza principală a acestui tip de insuficiență renală, identificată de obicei prin creșterea treptată a creatininei serice la câteva zile după instituirea terapiei, însoțiră ocazional de febră, eozinofilie, erupție cutanată și artralgii. Debutul disfuncției renale poate fi foarte rapid la pacienții sensibilizați anterior de agentul declanșator, așa cum se întâmplă în cazul rifampinului; terapia intermitentă sau întreruperea acestuia pare să se asocieze cu dezvoltarea NIA. Pe lângă azotemie, pot exista dovezi ale disfuncției tubulare (de exemplu, hiperkaliemie, acidoză metabolică). Sumarul de urină evidențiază hematurie, piurie, cilindri leucocitari și eozinofilurie la colorație Hansel sau Wright; de notat totuși că eozinofiluria nu este specifică pentru NIA, putând apărea și în alte afecțiuni cauzatoare de leziune renală acută (de exemplu, ateroembolie).

Medicamentele care pot determina frecvent NIA sunt enumerate în Tabelul 153-3. Unele medicamente au o predilecție particulară pentru a cauza NIA, de exemplu nafcilina; totuși, cauzele mai rare pot fi evidente doar din rapoartele de caz, astfel încât o anamenză detaliată și investigarea literaturii de specialitate pot fi necesare pentru a face asocierea cu NIA. Multe medicamente, în particular antinflamatoarele nesteroidine (AINS), pot provoca în plus o leziune glomerulară asemănătoare bolii cu leziuni minime; acești pacienți au o proteinurie de nivel nefrotic, față de proteinuria modestă tipică, asociată cu boala tubulointerstițială.

Disfuncția renală în NIA determinată de medicamente se ameliorează de obicei după stoparea administrării medicamentului declanșator, dar recuperarea

TABELUL 153-2 DISFUNCȚII DE TRANSPORT ÎN BOALA TUBULOINTERSTIȚIALĂ

Defect	Cauze
Reducerea RFG[a]	Obliterarea microvaselor sangvine și obstrucția tubulilor renali
Sindromul Franconi	Afectarea reabsorbției glucozei, a aminoacizilor și a fosfaților în tubul contort proximal; de asemenea, poate apărea hiperuricemie, acidoză tubulară proximală și proteinurie (proteine cu greutate moleculară mică)
Acidoza hipercoleremică[a]	1. Producție scăzută de amoniac (boală renală cronică) sau excreție scăzută (hiperkaliemie) 2. Incapacitatea de acidifiere a lichidului din tubul contort (acidoză tubulară distală renală) 3. Pierdere de bicarbonat în tubul colector proximal (acidoză tubulară renală proximală)
Poliurie, izotenurie[a]	Lezarea tubilor (îngroșarea ramului ascendent și/sau a tubului colector) și a vascularizației medulare
Alcaloza hipokaliemică	Lezarea sau disfuncția ereditară a ramului ascendent gros sau a tubului contort distal (sindroamele Bartter și Gitelman)
Pierdere de magneziu	Lezarea sau disfuncția ereditară a ramului ascendent gros sau a tubului contort distal
Hiperkaliemia[a]	Defecte de secreție a potasiului incluzând rezistența la aldosteron
Pierdere de sare	Leziune a tubilor distali cu insuficiența reabsorbției sodiului

[a] Obișnuit.

poate fi întârziată și incompletă. În unele studii necontrolate, s-a arătat că glucocorticoizii favorizează recuperarea precoce a funcției renale și reduc fibroza; acest tratament este rezervat pentru a evita sau reduce durata tratamentului cu dializă la pacienții care nu răspund la stoparea administrării medicamentului.

De asemenea, NIA poate apărea în contextul unei infecții sistemice, leptospiroza, infecția cu *Legionella* și infecția streptococică fiind exemplele clasice. Nefrita interstițială caracterizată printr-un infiltrat dens de plasmocite IgG 4 – exprimate poate apărea ca parte a bolii sistemice asociate cu IgG 4; pot fi prezente, dar în mod variabil, pancreatita, fibroza retroperitoneală și sialadenita sclerozantă cronică. Nefrita tubulointerstițială și sindromul uveitic (TINU) reprezintă o altă formă de NIA din ce în ce mai recunoscută. Pe lângă uveită, care poate precede sau urma NIA la pacienții cu TINU, simptomele și semnele sistemice sunt frecvente, de exemplu, pierdere ponderală, febră, stare de rău, artralgii și viteză de sedimentare a eritrocitelor crescută. Boala renală este în mod tipic autolimitantă; pacienții cu boală progresivă sunt tratați frecvent cu prednison.

TABELUL 153-3 CAUZE ALE NEFRITEI INTERSTIȚIALE

Medicamente (70%, antibiotice – o treime)
Antibiotice
Meticilină, nafcilină, oxacilină
Rifampin
Peniciline, cefalosporine
Ciprofloxacină
Sulfametoxazol și alte sulfonamide
Inhibitori ai pompei de protoni (de exemplu, omeprazol)
Blocante H_2 (de exemplu, cimetidină)
Alopurinol
5-Aminosalicilați
AINS, incluzând inhibitori COX-2
Infecții (16%)
Leptospiroza, infecția cu *Legionella*, infecția streptococică, tuberculoza
Nefrita tubulointerstițială și sindromul uveitic (TINU) (5%)
Idiopatice (8%)
Sarcoidoză (1%)
Boala sistemică cu IgG 4

Abrevieri: COX-2, ciclooxigeneză 2; AINS, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene.

NEFRITA INTERSTIȚIALĂ CRONICĂ (NIC)

Nefropatia determinată de analgezice este o cauză importantă a bolii cronice renale, care este determinată de efectele cumulative (în durată și cantitate) ale unor combinații de analgezice, de obicei fenacitină și aspirină. Se consideră că este cea mai comună cauză a bolii renale în stadiul final în Australia/Noua Zeelandă spre deosebire de alte zone, și asta din cauza ingestiei crescute de analgezice pe cap de locuitor. Poate apărea carcinomul cu celule tranziționale. Neforpatia determinată de analgezice trebuie suspicionată la pacienții cu istoric de cefalee cronică sau dureri lombare și la cei cu boală cronică renală neexplicată. Manifestările includ necroză papilară, calculi, piurie sterilă și azotemie.

O formă severă de fibroză tubulointerstițială cronică a fost asociată cu ingestia de plante chinezești, folosite în mod tipic în diverse diete; nefropatia endemică balcanică (NEB), restricționată geografic la pacienții din sud-estul Europei, are multe similarități cu nefropatia determinată de plante chinezești. Se pare că aceste afecțiuni sunt determinate de expunerea la acid aristocolic și/sau endemic la alte plante (în NEB) și toxine medicale (fenfluramina și dietilproprionul – supresive ale apetitului) (în nefropatia determinată de plantele chinezești). Ca și nefropatia determinată de analgezice, aceste sindroame sunt caracterizate printr-o incidență crescută a neoplaziilor genitourinare.

Tratamentul cronic cu litiu poate determina nefrita tubulointerstițială cronică, adeseori însoțită de DI nefrogen, care persistă și după oprirea medicației. Dacă este posibil, la pacienții tratați cu litiu care prezintă boală renală cronică

în evoluție, trebuie folosită o medicație alternativă pentru boala lor psihică (de exemplu, acid valproic).

Cauzele metabolice ale NI cronice includ: hipercalcemia (cu nefrocalcinoză), oxaloză (primară sau secundară, de exemplu boală interstițială și hiperabsorbție a oxalatului din alimente), hiperkaliemie și hiperuricemie sau hiperuricozurie. Patologia renală asociată cu hipokaliemia cronică include vacuolizarea tubulară primară relativ specifică, nefrită interstițială și chisturi renale; s-a semnalat insuficiența renală atât acută, cât și cronică. NI cronică poate apărea în asociație cu boli sistemice grave, de exemplu, sarcoidoza, sindromul Sjögren și după expunere la iradiere sau chimioterapie (de exemplu, ifosfamidă cisplatin)

IMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ȘI BOALA RENALĂ

Imunoglobulinele mononucleale se asociază cu o mare varietate de manifestări renale (Tabelul 153-4), cea mai frecventă fiind nefropatia tubulară asociată cu mielomul. Caracteristicile fiziochimice ale lanțurilor ușoare sau grele ale imunoglobulinelor monoclonale determină fenotipul clinic al pacientului, cel mai frecvent nefropatia tubulară, boala cu depozitare de lanțuri ușoare și amiloidoza AL. În nefropatia tubulară, lanțurile ușoare filtrate se aglomerează și determină obstrucție tubulară, lezarea tubilor și inflamație interstițială.

TABELUL 153-4 BOLI RENALE ASOCIATE CU IMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Boală	Observații
Nefropatie tubulară	Cea mai frecventă cauză de boală renală cronică în mielom
	Obstrucție tubulară cu lanțuri ușoare
	Inflamație interstițială
	Insuficiență renală acută sau cronică
Boală cu depozite de lanțuri ușoare	Sindrom nefrotic, insuficiență renală cronică, aproximativ 40% dintre cazuri se asociază cu mielomul
Boală cu depozite de lanțuri grele	Sindrom nefrotic, insuficiență renală cronică
Amiloidoza AL	Sindrom nefrotic, implicare cardiacă/endocrină/neuropatică
	Aproximativ 10% dintre cazuri se asociază cu mielomul
	Disfuncție tubulară renală (acidoză tubulară renală, DI nefrogen etc.)
Hipercalcemie	Cu mielom
Sindrom de vâscozitate	Cu macroglobulinemia Waldenström
Sindrom Fanconi	Glucozurie, aminoacidurie, fosfaturie ± hipouricemie, acidoză tubulară proximală etc.

Pacienții pot prezenta boală renală cronică sau leziune renală acută; fatorii predispozanți importanți în nefropatia tubulară includ hipercalcemia și depleția de volum.

Diagnosticul nefropatiei tubulare se bazează pe detectarea în ser și/sau urină a lanțurilor ușoare monoclonale, tipic prin electroforeza proteinelor și imunofixare. Analiza urinei pe stick pentru proteine este clasic negativă în nefropatia tubulară, chiar dacă sunt excretate până la câteva grame pe zi de proteine cu lanț ușor; lanțurile ușoare pot fi detectate prin acest test de screening, care este doar pentru detectarea albuminemiei. În contrast, depozitele glomerulare de lanțuri ușoare în boala cu depozite de lanțuri ușoare sau amiloidoza AL pot determina proteinurie de nivel nefrotic (Tabelul 153-4), cu rezultat puternic *pozitiv* pentru proteine la analiza cu stick.

Managementul nefropatiei tubulare implică hidratare agresivă, tratamentul hipercalcemiei, dacă este prezentă, și chimioterapie pentru mielomul multiplu asociat. Unii specialiști susțin utilizarea plasmaferezei la pacienții cu leziune renală acută, niveluri serice crescute ale imunoglobulinelor monoclonale cu lanțuri ușoare și cu nefopatie tubulară demonstrată la biopsie.

Imunoglobulinele cu lanțuri ușoare și multiple alte proteine cu greutate moleculară mică sunt de asemenea endocitozate și metabolizate în tubul proximal. Rareori, lanțurile ușoare specifice determină depozite cristaline în celulele tubului proximal, cauzând sindromul Fanconi; această proprietate pare să fie produsă de caracteristicile fizicochimice specifice ale lanțurilor ușoare asociate cu sindromul Fanconi sau a disfuncției nefronului distal (acidoză hiperkaliemică sau DI nefrogen) poate complica și amiloidoza primară.

BOALA RENALĂ POLICHISTICĂ

Boala renală polichistică autosomal dominantă (BRPAD) este cea mai comună boală genetică monogenă gravă, cauzată de mutații autosomal dominante ale genelor PKD1 și PKD 2; este o cauză importantă cantitativ a bolii renale în stadiu final. Boala polichistică autosomal recesivă cauzează mai rar insuficiență renală, prezentă de obicei în perioada de sugar, afectarea hepatică este mai proeminentă. Chisturile renale masive prezente în BRPAD pot determina boala cronică renală progresivă, dureri episodice în flanc, hematurie (adesea macroscopică), hipertensiune arterială și/sau infecții de tract urinar. Rinichiul poate fi palpat și ocazional poate fi mărit în volum. De asemenea, pot fi prezente chisturi hepatice și anevrisme cerebrale; pacienții cu BRPAD și istoric de anevrism cerebral rupt trebuie supuși screeningului perisimptomatic. Alte caracteristici extrarenale comune sunt diverticuloza și prolapsul de valvă mitrală.

Expresia BRPAD este foarte variabilă, vârsta debutului bolii renale în stadiu final variind din copilărie până la bătrânețe. Fenotipul renal este mult mai ușor la pacienții cu mutații ale PKD1 care dezvoltă boală renală în stadiu final cu aproximativ 15 ani mai devreme decât cei cu mutații PKD 2. Într-adevăr, unii pacienți cu BRPAD descoperă boala accidental în perioada de adult, anterior prezentând hipertensiune arterială ușoară până la moderată.

De obicei, diagnosticul se bazează pe ecografie. La un individ cu vârsta de 15-29 de ani aflat la risc, provenind dintr-o familie cu BRPAD, prezența a cel puțin două chisturi renale (unilateral sau bilateral) este suficientă pentru diagnostic. Este de remarcat totuși că chisturile renale sunt o caracteristică ecografică frecventă la pacienții vârstnici fără BRPAD, în special la cei cu boală cronică renală. Prin urmare, la indivizii cu vârsta cuprinsă între 30 și 59 de ani aflați la

risc, este necesară pentru diagnostic prezența a cel puțin două chisturi în fiecare rinichi; iar pentru cei de peste 60 de ani, prezența a patru chisturi în fiecare rinichi. Dimpotrivă, absența a cel puțin două chisturi în fiecare rinichi exclude diagnosticul de BRPAD la persoanele aflate la risc, cu vârsta între 30 și 59 de ani.

Hipertensiunea arterială este comună în BRPAD, adesea în absența scăderii aparente a ratei de filtrare glomerulară. Activarea sistemului renină-angiotensină pare să joace un rol dominant; se recomandă ca tratament antidepresiv inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocantele receptorilor pentru angiotensină, scopul fiind atingerea unei valori de 120 mg/80 mmHg. Modalitățile de tratament promițătoare pentru stoparea evoluției bolii renale cronice în BRPAD includ: antagoniști ai vasopresinei, care au redus semnificativ dimensiunile chisturilor și evoluția bolii în studiile pe animale.

De asemenea, în BRPAD sunt frecvente infecțiile de tract urinar. Pacienții pot prezenta mai ales infecții ale chisturilor, adesea cu uroculturi negative și în absența piuriei. Pacienții cu un chist infectat pot avea o zonă discret dureroasă, în contrast cu disconfortul mult mai difuz din pielonefrită; totuși, diagnosticul diferențial al acestor două afecțiuni poate fi dificil. Multe dintre cele mai utilizate antibiotice (de exemplu, penicilinele și aminoglicoizidele) nu reușesc să pătrundă în chist, fiind astfel ineficiente; tratamentul infecției renale în BRPAD trebuie să utilizeze un antibiotic cunoscut că penetrează chistul (de exemplu, o chinolonă), ghidat în primul rând prin pattern-urile de susceptibilitate antimicrobiană.

ACIDOZA TUBULARĂ RENALĂ (ATR)

ATR cuprinde un număr de entități fiziopatologic distincte ale funcției tubulare a cărei caracteristică comună este acidoza metabolică fără deficit anionic. Acidoză metabolică fără deficit anionic se caracterizează prin diaree, boală renală cronică și ATR. Pacienții cu boală renală cronică incipientă (Tabelul 52-1) dezvoltă în mod tipic o acidoză fără deficit anionic, cu apariția acestui deficit în stadiile tardive (Cap. 2). Acidoza poate apărea în stadiile timpurii ale bolii renale cronice la pacienții cu leziune masivă a nefronului distal, ca în nefropatia de reflux.

ATR distală hipokaliemică (tipul I)

Această afecțiune se caracterizează prin incapacitatea de a acidifia urina în pofida acidozei sistemice; gap-ul anionic urinar este pozitiv, reflectând scăderea secreției de amoniu (Cap. 2). ATR distală hipokaliemică poate fi ereditară (autosomal recesivă sau autosomal dominantă) sau dobândită, cauzată de o afecțiune autoimună și inflamatorie (de exemplu, sindromul Sjögren, sarcoidoza), obstrucția tractului urinar sau tratamentul cu amfotericină B. ATR tip I cronică este în mod tipic asociată cu hipercalciuria și osteomalacia, ca urmare a tamponării pe termen lung a acidozei de către os.

ATR proximală (tipul II)

Se caracterizează printr-un defect al reabsorbției bicarbonatului, de obicei asociat cu trăsături ale sindromului Fanconi, cum ar fi glicozuria, aminoaciduria, fosfatemia și uricozuria (indicând disfuncția tubului proximal). ATR proximală izolată este cauzată de disfuncția ereditară a contratransportului bazolateral sodiu-bicarbonat. Sindromul Fanconi poate fi ereditar sau dobândit, cauzat

de mielom, NI (de exemplu, nefropatia determinată de plante chinezești) sau medicamente (de exemplu, ifosfamidă, tenofovir). Tratamentul constă în doze mari de bicarbonat (5-15 mmol/kg pe zi), care pot agrava hipokaliemia.

ATR tipul IV

Această afecțiune poate fi cauzată de hiperaldosteronismul hiporeninemic sau rezistenței nefronului distal la aldosteron. Hiperaldosteronismul hiporeninemic este în mod tipic asociat cu expansiunea de volum și este mai frecvent la pacienții vârstnici și/sau diabetici cu boală renală cronică. Hiperkalciemia asociată cu AINS și ciclosporină este cel puțin parțial determinată de hiperaldosteronismul hiporeninemic. Pacienții cu hiperaldosteronism hiporeninemic prezintă în mod tipic hiperkaliemie; de asemenea, ei pot avea o acidoză ușoară fără deficit anionic urinar pozitiv. Adeseori, acidoza se ameliorează odată cu scăderea $[K^+]$ seric; hiperkaliemia interferează cu concentrația medulară de amoniu prin mecanismul renal de contracurent. Reducerea nivelului seric al $[K^+]$ nu ameliorează acidoza, de aceea pacienții trebuie tratați cu bicarbonat sau citrat p.o. În sfârșit, diversele forme de leziune tubulară distală sau boală tubulointerstițială (de exemplu, nefrita interstițială) sunt asociate cu rezistența distală la aldosteron; pH-ul urinar este > 5,5, cu un deficit anionic urinar pozitiv.

Pentru mai multe informații, vezi Beck L. H., Salant D. J.: Tubulointerstitial Diseases of the Kidney, cap. 285, p. 2367, în HPIM-18.

CAPITOLUL 154
Infecțiile tractului urinar și cistita interstițială

INFECȚIILE TRACTULUI URINAR

Definiție

Termenul de *infecție de tract urinar* (ITU) cuprinde o varietate de entități clinice: *cistită* (afecțiune simptomatică a vezicii urinare), *pielonefrită* (afecțiune simptomatică a rinichiului), *prostatită* (afecțiune simptomatică a prostatei) și bacteriuria asimptomatică (BUA). *ITU necomplicată* se referă la boala acută prezentă la femeia negravidă, fără anomalii anatomice sau intervenții instrumentare pe tractul urinar; *ITU complicată* se referă la alte tipuri de ITU.

Epidemiologie

ITU apare mult mai frecvent la femei decât la bărbați, deși obstrucția produsă de hipertrofia prostatei face ca bărbații cu vârsta > 50 de ani să aibă o incidență a ITU comparabilă cu a femeilor de aceeași vârstă.

- 50-80% dintre femei prezintă cel puțin o ITU de-a lungul vieții, iar 20-30% dintre femei au episoade recurente.

- Factorii de risc pentru cistita acută includ utilizarea recentă a unei diafragme cu spermicid, contacte sexuale frecvente, istoric de ITU, diabet zaharat, incontinență urinară; mulți dintre acești factori cresc, de asemenea, riscul de pielonefrită.

Microbiologie

În Statele Unite, *Escherichia coli* reprezintă cauza a 75-90% dintre cazurile de cistită, *Staphylococcus saprophyticus* – 5-15% și alte microorganisme – 5-10%.

- Spectrul microorganismelor care determină pielonefrită necomplicată este similar, cu predominanța *E. coli*.
- Bacteriile gram-pozitive (de exemplu, enterococi și *Staphylococcus aureus*) și fungii sunt, de asemenea, patogeni importanți în ITU complicate.

Patogeneză

În majoritatea ITU, bacteriile produc infecția prin deplasarea din uretră în vezica urinară. Continuarea deplasării ascendente spre ureter, la rinichi, reprezintă calea de producere pentru cele mai multe dintre infecțiile parenchimului renal.

- Patogeneza candiduriei este diferită deoarece calea hematogenă este frecventă.
- Prezența *Candidei* în urina unui pacient imunocompetent care nu a suferit o intervenție instrumentală pe tractul urinar implică fie contaminare genitală, fie diseminarea viscerală potențial extinsă.

Manifestările clinice

Când se suspectează o ITU, cea mai importantă problemă este clasificarea ei ca BUA, cistită necomplicată, pielonefrită sau prostatită; sau ca ITU complicată.

- *Bacteriuria asimptomatică* este diagnosticată în cazul când, la o urocultură de screening, pentru un motiv nelegat de tractul genitourinar, sunt găsite bacterii, fără ca pacienții să prezinte simptome locale sau sistemice asociate tractului urinar.
- *Cistita* se manifestă prin disurie, micțiuni imperioase, polakiurie; nicturia, disconfortul suprapubian și hematurie macroscopică pot apărea frecvent. Durerea unilaterală în flanc sau în zona lombară și febra sunt semne de implicare ale tractului urinar superior.
- *Pielonefrita* se manifestă prin febră, dureri în zona lombară inferioară sau în unghiul costevertebral, greață și vărsături. Bacteriemia apare în 20-30% dintre cazuri.
  - *Necroza papilară* poate apărea la pacienții cu obstrucție, diabet zaharat, siclemie sau nefropatie determinată de analgezice.
  - *Pielonefrita emfizematoasă* este în mod particular gravă, se asociază cu producerea de gaz în țesuturile renale și perinefritice, și apare aproape exclusiv la pacienții diabetici.
  - *Pielonefrita xantogranulomatoasă* apare când obstrucția urinară cronică (adesea prin clacul coraliform), asociată cu infecția cronică, determină distrugerea supurativă a țesutului renal.
- *Prostatita* poate fi infecțioasă sau neinfecțioasă, cea din urmă fiind mult mai frecventă. Prostatita bacteriană acută se manifestă cu disurie, micțiuni imperioase, febră, frisoane, simptome ale obstrucției vezicii urinare și durere în zona prostatică, pelviană sau perineală.

- *ITU complicată* este o afecțiune asimptomică care poate apărea la bărbații sau femeile cu o predispoziție anatomică la infecții, care au un corp străin în tractul urinar sau cu factori predispozanți pentru un răspuns întârziat la terapie.

Diagnostic

Istoricul clinic are o valoare înalt predictivă în diagnosticul cistitei necomplicate; la o pacientă care se prezintă cu disurie și micțiune imperioase în absența unei secreții vaginale, probabilitatea unei ITU este de 96%.

- O probă de urină pe stick pozitivă pentru nitriți sau esterază leucocitară poate confirma diagnosticul de cistită necomplicată la pacienții cu o probabilitate pretestare crescută pentru boală.
- Detectarea bacteriilor în urocultură este standardul de aur diagnostic pentru ITU. Un nivel prag > 10^2 bacterii/mL este mai sensibil (95%) și specific (85%) față de un prag de 10^5/mL pentru diagnosticul cistitei acute la o femeie cu simptome de cistită.

TRATAMENT Infecțiile tractului urinar

- **Cistita necomplicată la femei.** Vezi Tabelul 154-1 pentru tratamentele eficiente.
  - Trimetroprim-sulfametoxozol (TMP-SMX) a fost recomandat ca primă alegere în tratamentul cistitei acute, dar trebuie evitat în regiunile cu rată a rezistenței > 20%.
  - Nitrofurantoinul este un alt medicament de primă linie cu rata de rezistență scăzută.
  - Fluorochinolonele trebuie folosite doar când alte antibiotice nu sunt adecvate din cauza rezistenței crescute sau a rolului lor în apariția infecției nasocomiale cu *Clostridium difficile*.
  - Cu excepția privmecilinamului, antibioticele β-lactamice se asociază cu o rată scăzută de eradicare a agenților patogeni și rată crescută de recidivare.
- **Pielonefrita.** Având în vedere rezistența crescută a *E. Coli* la TMP-SMX, fluorochinolonele (de exemplu, ciprofloxacina, 500 mg p.o. x 2/zi, 7 zile) reprezintă agenții de primă linie pentru tratamentul pielonefritei acute necomplicate. TMP-SMX administrat p.o. (o tabletă cu putere dublă x 2 zile, 14 zile) este eficient împotriva uropatogenilor susceptibili.
- **ITU la femeia gravidă.** Nitrofurantoinul, ampicilina și cefalosporinele sunt considerate relativ sigure în primul trimestru de sarcină.
- **ITU la bărbați.** În cazul ITU necomplicată, se recomandă fluorochinolone sau TMP-SMX, 7-14 zile.
  - Dacă se suspicionează prostatita bacteriană acută, antibioterapia trebuie inițiată după prelevarea de urină și sânge pentru culturi.
  - Terapia trebuie adaptată la rezultatele uroculturii și trebuie continuată 2-4 săptămâni; adeseori, este necesară o cură de 4-6 săptămâni pentru o prostatită bacteriană cronică.
- **Bacteriuria asimptomatică.** BUA trebuie tratată doar la femeile gravide, la pacienții care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale urologice, la pacienții neutropenici și la cei care vor fi supuși unui transplant renal; alegerea antibioticului este ghidată de rezultatele uroculturii.

TABELUL 154-1 STRATEGII DE TRATAMENT PENTRU CISTITA ACUTĂ NECOMPLICATĂ

Medicament și doză	Eficacitatea clinică eficace (%)	Eficacitatea bacteriană estimată (%)	Efecte secundar frecvente
Nitrofurantoin, 100 mg x 2/zi, 5-7 zile	84-95	86-92	Greață, cefalee
TMP-SMX, 1 tabletă DS x 2/zi, 3 zile	90-100	91-100	Rash, urticarie, greață, vărsături, anomalii hematologice
Fosfomicin, 400 mg x 2/zi, 3-7 zile	70-91	78-83	Diaree, greață, cefalee
Pivmecillinam, 400 mg x 2/zi, 3-7 zile	55-82	74-84	Diaree, greață, cefalee
Fluorochinolone; doza variază în funcție de antibiotic; cură de 3 zile	85-95	81-98	Diaree, greață, vărsături, cefalee, somnolență, insomnie
β-lactami, doza variază în funcție de antibiotic; cură de 5-7 zile	79-98	74-98	Diaree, greață, vărsături, rash, urticarie

Notă: ratele de eficacitate sunt medii sau intervale calculate din datele și studiile incluse în 2010 Infections Diseases Society of America/European Soeciety of Clinical Microbiology and Infections Diseases guidelines for treatment of uncomplicated UTI.
Abrevieri: DS, double-strenght; TMP-SMX, trimetroprim-sulfametoxozol.

- **ITU de cateter.** Rezultatele uroculturii sunt esențiale în ghidarea tratamentului.
  - În general, este necesară înlocuirea cateterului în timpul tratamentului. Candiduria, o complicație frecventă a cateterizătii, se rezolvă în aproximativ o treime dintre cazuri prin îndepărtarea cateterului.
  - Tratamentul (fluconazol, 200-400 mg/zi, 14 zile) se recomandă la pacienții care prezintă cistită sau pielonefrită simptomatică și la cei cu risc înalt de boală diseminată.

Profilaxia ITU recurente

La o femeie care prezintă ITU simptomatică de mai mult de două ori pe an este necesară profilaxia – continuă sau postcoitală – sau terapia inițiată de pacient. Profilaxia – continuă sau postcoitală – implică de obicei doze scăzute de TMP-SMX, o fluorochinolonă sau nitrofurantoin. Terapia inițiată de pacient presupune ca pacientul să primească materialele pentru urocultură și antibiotice pentru automedicația pe care să și-o administreze la primele simptome de infecție.

Prognostic

În absența unor anomalii anatomice, infecția recurentă la copii și adulți nu evoluează la pielonefrită cronică sau insuficiență renală.

CISTITA INTERSTIȚIALĂ

Cistita interstițială (sindrom vezical dureros) este o afecțiune cronică, ce se caracterizează prin durere percepută ca având originea în vezica biliară, polakiurie, micțiuni frecvente și nicturie.

Epidemiologie

În Statele Unite, 2-3% dintre femei și 1-2% dintre bărbați prezintă cistită interstițială. La femei, vârsta medie a debutului este de 40 de ani, dar intervalul de apariție este din copilărie până la 60 de ani.

Etiologie

Etiologia rămâne necunoscută.

- Posibilitățile teoretice includ: infecția vezicală cronică, factori inflamatori cum ar fi mastocitele, autoimunitatea, creșterea permeabilității mucoasei vezicale și sensibilitate dureroasă anormală.
- Cu toate acestea, există puține date științifice care să susțină oricare dintre acești factori ca factor declanșator.

Manifestările clinice

Simptomele principale, adică durere (adesea ≥ 2 zone), micțiune imperioasă, polakiurie și nicturie, nu apar într-o anumită ordine; de asemenea, pot debuta în mod acut sau treptat.

- Spre deosebire de durerea pelviană de alte cauze, durerea din cistita interstițială este exacerbată de umplerea vezicii urinare și ameliorată de golirea acesteia.
- 85% dintre pacienți urinează > 10 ori pe zi, putându-se ajunge la > 60 de ori/zi.
- Mulți dintre pacienții cu cistită interstițială prezintă sindroame somatice funcționale (de exemplu, fibromialgie, sindromul de oboseală cronică, sindromul de colon iritabil, vulvodinie, migrenă).

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe prezența simptomelor specifice și pe excluderea bolilor cu prezentare similară (de exemplu, boli care se manifestă prin durere pelviană și/sau simptome urinare, sindroame somatice funcționale cu simptom urinar); examenul fizic de laborator are sensibilitate și/sau specificitate scăzute. La cistoscopie, se poate evidenția un ulcer (10% dintre pacienți) sau hemoragii petesiale după distensia vezicii urinare, dar niciuna dintre aceste caracteristici nu este specifică.

TRATAMENT Cistita interstițială

Scopul tratamentului este ameliorara simptomelor, care necesită frecvent o abordare multilaterală [de exemplu, educație, modificări ale dietei, medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene sau amitriptilină), terapie fizică pentru planșeul pelvian și tratamentul sindroamelor somatice funcționale asociate].

Pentru mai multe informații, vezi Gupta K., Trautner B. W.: Urinary Tract Infections; Pyelonephritis and Prostatitis, cap. 288, p. 2387, în HPIM-18.

CAPITOLUL 155
Boala renovasculară

Leziunea ischemică a rinichiului depinde de frecvența, localizarea, severitatea și durata compromiterii vasculare. Manifestările variază de la infarct dureros la leziune renală acută, afectarea ratei de filtrare glomerulară (RFG), hematurie sau disfuncție tubulară. Ischemia renală de orice cauză poate produce hipertensiunea arterială mediată de renină.

OCLUZIA ACUTĂ A ARTEREI RENALE

Poate fi produsă de tromboză, embolism (din cauza unei boli vasculare, a endocarditei, a unor trombi murali sau a aritmiilor cardiace) sau ocluzie intraoperatorie (de exemplu, în timpul reparării endovasculare a unui anevrism aortic abdominal).

Tromboza arterelor renale

Infarctul renal de dimensiuni mari produce dureri, vărsături, hipertensiune arterială, febră, proteinurie, hematurie, creșterea nivelului seric al lactat dehidrogenazei (LDH) și al aspartat aminotransferazei. În cazul leziunii unilaterale, pierderea funcției renale depinde de funcția rinichiului controlateral. Pielografia i.v. și scanarea cu radionuclizi arată hipofuncție unilaterală; ecografia este de obicei normală până la apariția cicatricilor. Diagnosticul este stabilit prin arteriografie. În cazul ocluziei arterelor mari, este necesară intervenția chirurgicală; tratamentul anticoagulant este necesar pentru ocluzia arterelor mici. Pacienții trebuie evaluați pentru dializa trombotică, de exemplu, sindromul antifosfolipidic. De asemenea, ocluzia uneia sau a ambelor artere renale poate apărea rareori la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), de obicei în asociere cu stenoza arterei renale.

Boala ateroembolică a arterelor renale

De obicei, este consecutivă unei angiografii aortice sau coronariene sau unei intervenții chirurgicale ce produce microemboli de colesterol care ocluzionează vasele mici ale rinichilor la pacienții cu boală aterosclerotică difuză. De asemenea, poate fi spontană sau asociată cu tromboliza; rareori, poate apărea după inițierea tratamentului anticoagulant (de exemplu, cu warfarină). Insuficiența renală se poate instala brusc, la câteva zile sau săptămâni după o procedură sau intervenție, sau treptat; ritmul poate fi alternativ, progresiv sau întrerupt, cu căderi întrerupte ale RFG. Caracteristici asociate pot fi: ischemia retiniană cu emboli de colesterol vizibili la examinarea fundului de ochi, pancreatită, deficite neurologice (în special confuzie), livedoreticularis, fenomene embolice periferice (de exemplu, degete cangrenate cu puls la pedioasă palpabil), durere abdominală din cauza embolilor mezenterici și hipertensiune arterială (uneori malignă). Pot apărea și simptome sistemice: febră, mialgii, cefalee și scăderea în greutate. Se observă eozinofilie periferică, eozinofilurie și hipocomplementemia, mimând alte forme de leziune renală acută sau subacută. Într-adevăr, boala renală aterotrombotică este „marele imitator" al nefrologiei clinice, determinând în cazuri rare hipertensiune malignă, sindrom nefrotic sau ceea ce arată

ca glomerulonefrită rapid progresivă cu sediment urinar „activ"; diagnosticul se bazează pe anamneză, trăsături clinice şi/sau biopsie renală.

Biopsia renală este utilă pentru detectarea embolilor de colesterol în microcirculaţia renală, care pot fi observaţi ca fante în formă de ac după fixarea solventului, a specimenului de biopsie; aceşti emboli se asociază de obicei cu un răspuns inflamator intravascular semnificativ.

Nu există un tratament specific, prognosticul fiind nefavorabil din cauza asocierii cu boala vasculară aterosclerotică. Totuşi, există o ameliorare parţială a funcţiei renale la câteva luni după debutul afectării renale.

TROMBOZA VENELOR RENALE

Tromboza venelor renale survine într-o multitudine de situaţii: în sarcină, utilizarea de anticoncepţionale orale, traumatisme, sindrom nefrotic (în special, nefropatia membranoasă, vezi Capitolul 152), deshidratare (la sugari), compresia extrinsecă a venei renale (ganglionii limfatici, anevrism aortic, tumori) şi invazia venei renale de către carcinomul renal. Diagnosticul definitiv se stabileşte pe baza venografiei renale selective. Tratamentul trombolitic este eficient. Anticoagulantele orale (warfarina) sunt recomandate de obicei pentru tratamentul pe termen lung.

STENOZA ARTEREI RENALE ŞI NEFROPATIA ISCHEMICĂ (VEZI TABELUL 155-1)

Reprezintă cauza principală a hipertensiunii arteriale renovasculare. Este cauzată de (1) ateroscleroză (două treimi dintre cazuri) – afectează bărbaţii cu vârsta > 60 de ani, retinopatie avansată, istoric sau caracteristici de ateroscleroză generalizată (de exemplu, suflu femural) – sau (2) disfagie fibromusculară (o treime dintre cazuri; de obicei apare la femei < 45 de ani, cu istoric scurt de hipertensiune arterială). Hipoperfuzia renală cauzată de stenoza arterei renale activează axa renină-angiotensină-aldosteron (RAA). Trăsăturile clinice caracteristice includ: debutul hipertensiunii arteriale la vârsta < 30 sau < 50 de ani, sufluri abdominale sau femurale, alcaloză hipokaliemică, retinopatie moderată până la severă, debut acut al hipertensiunii sau hipertensiune malignă, episoade recurente de edem pulmonar acut inexplicabil (tipic cu stenoză bilaterală sau la un singur rinichi) şi hipertensiune rezistentă la tratament. Şi hipertensiunea malignă (Cap. 126) poate fi cauzată de ocluzia vasculară renală. Pacienţii, în special cei cu boală aterosclerotică bilaterală, pot dezvolta insuficienţă renală cronică (nefropatie ischemică). Deşi este dificil de stabilit incidenţa, nefropatia ischemică reprezintă clar una dintre cauzele majore ale insuficienţei renale în stadiu final la pacienţii cu vârsta peste 50 de ani.

Pentru scăderea rapidă a tensiunii arteriale, se folosesc nitroprusiat labetolol sau antagonişti de calciu; inhibitorii axei RAA (de exemplu, inhibitori ECA, blocante ale receptorilor angiotensinei II) sunt mai eficienţi în tratamentul standard.

„Standardul de aur" în diagnosticul stenozei arterei renale este arteriografia convenţională. Rezonanţa magnetică cu angiografie a fost folosită în multe centre, având în vedere riscul de nefropatie de contrast, radiografie la pacienţii cu insuficienţă renală; cu toate acestea, riscul recent apreciat de fibroză sistemică nefrogenă la pacienţii cu insuficienţă renală, atribuit agenţilor de contrast RMN care conţin gadoliniu, a restricţionat dramatic această practică în multe

TABELUL 155-1 CARACTERISTICI CLINICE ASOCIATE CU STENOZA DE ARTERĂ RENALĂ

Hipertensiune arterială

- Debut brusc al hipertensiunii arteriale înainte de 50 de ani (sugestiv pentru displazia fibromusculară)
- Debut brusc al hipertensiunii arteriale la sau după 50 de ani (sugestiv pentru stenoza aterosclerotică a arterei renale)
- Hipertensiunea arterială accelerată sau malignă; uneori, se poate asocia cu polidipsia și hiponatremia
- Hipertensiunea arterială refractară (nu răspunde la terapia cu ≥ 3 medicamente)

Anomalii renale

- Azotemia inexplicabilă (sugestivă pentru stenoza aterosclerotică a arterei renale)
- Azotemia indusă de tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
- Rinichi mic unilateral
- Hipokaliemie inexplicabilă

Alte caracteristici

- Suflu abdominal, într-un flanc sau în ambele
- Retinopatie severă
- Boală vasculară carotidiană, coronariană sau periferică
- Insuficiență cardiacă congestivă sau edem pulmonar acut inexplicabile

Sursă: după R. D. Safian, S. C. Textor: New Engl J Med 344:431, 2001.

spitale. O alternativă este ecografia duplex, dar trebuie efectuată de specialiști cu experiență. La pacienții cu funcție renală normală și hipertensiune arterială, captopril (enalaprilat) – renograma poate fi utilizată ca test screening. Lateralizarea funcției renale [accentuarea diferenței între zonele afectate și cele neafectate (sau„mai puțin afectate")] este sugestivă pentru boala vasculară avansată. Rezultatele testelor pot fi fals negative în cazul bolii bilaterale.

Tratamentul medical este recomandat la toți pacienții cu stenoză de arteră renală, astfel că investigarea unei stenoze de arteră renală suspicionate trebuie rezervată pentru cei la care se anticipează o intervenție. Managementul medical al stenozei aterosclerotice de arteră renală trebuie să includă modificări ale stilului de viață și tratamentul dislipidemiei (Fig. 155-1). Intervenția chirurgicală (revascularizarea) trebuie luată în considerare în următoarele cazuri: (1) reducerea progresivă, inexplicabilă a RFG în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale sistemice; (2) hipertensiune arterială slab controlată în pofida administrării mai multor agenți la doze maxime tolerate; (3) scăderea rapidă sau recurentă a RFG în asociere cu scăderea presiunii sistemice și/sau (4) episoade recurente, inexplicabile, de edem pulmonar acut. Trebuie reținut că pacienții trebuie reevaluați frecvent (la 3-6 luni) pentru progresia stenozei arterei renale și apariția unei indicații pentru revascularizare (Fig. 1551-1).

Optarea pentru un tratament medical depinde de tipul de leziune (aterosclerotică versus fibromusculară), localizarea leziunii (ostial versus nonostial),

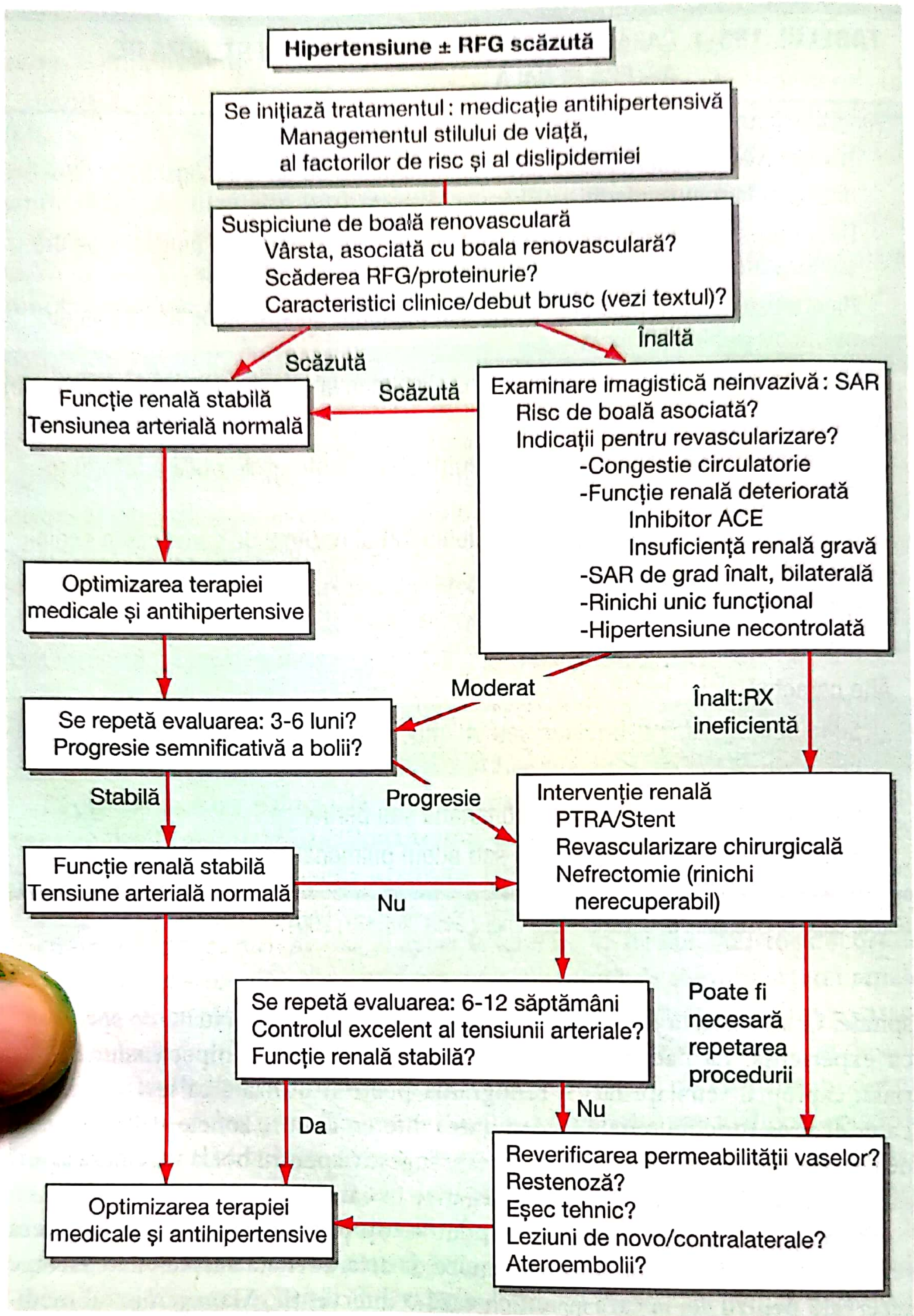


FIGURA 155-1 Managementul pacienților cu stenoza arterei renale și/sau nefropatie ischemică. ECA, enzima de conversie a angiotensinei; RFG, rata de filtrare glomerulară; PTRA, angioplastie transluminală renală percutanată; SAR, stenoza arterei renale. [După Textor S. C.: *Renovascular hypertension and ischemic neprophaty*, în Brenner B. M. (ed.)). *The Kidney*, ed. a 8-a, Philadelphia, Bunders, 2008.]

experiența chirurgicală și/sau intervenție orală și prezența altor comorbidități localizate (anevrism aortic sau boală aortoiliacă gravă). Astfel de leziuni fibromusculare, localizate în mod tipic la distanță de ostimiul arterei renale, pot fi tratate în general prin angioplastie percutanată; leziunile aterosclerotice ostiale necesită instalarea de stent. Tratamentul chirurgical este recomandat pentru

pacienţii care necesită intervenţie chirurgicală pe aortă, dar este mai adecvat pentru cei cu boală bilaterală gravă. Reamintim că evaluarea este absolut necesară pentru a urmări răspunsul la intervenţie şi, dacă este necesar, pentru investigări pentru restenozare (Fig. 155-1).

Pacienţii care răspund la vascularizaţie au de obicei o reducere a tensiunii arteriale sistolice cu 25-30 mmHg, în primele 48 de ore după procedură. Dintre cei cu disfuncţie renală, doar aproximativ 25% vor prezenta o ameliorare a funcţiei renale, 25% vor avea o deteriorare a funcţiei renale, iar la restul de 50% funcţia renală este stabilă. În cazul rinichilor mici (< 8 cm la ecografie), este mult mai puţin probabil să răspundă favorabil la revascularizare.

SCLERODERMIA

Afectarea rinichilor în sclerodermie este frecventă, aproximativ 50% dintre pacienţii cu sclerodermie prezentând lezare renală. Criza renală din sclerodermie se caracterizează prin insuficienţă renală oligurică instalată brusc şi hipertensiune arterială severă din cauza ocluziei vaselor mici la un pacient anterior stabil. Controlul agresiv al tensiunii arteriale cu inhibitori ECA şi dializă, dacă este necesară, îmbunătăţeşte supravieţuirea şi pot restabili funcţia renală.

NEFROSCLEROZA ARTERIOLARĂ

Hipertensiunea arterială persistentă produce arterioscleroza arteriolelor renale şi pierderea funcţiei renale (nefroscleroză). Nefroscleroza „benignă" se asociază cu pierderea masei renale corticale, îngroşarea peretelui arteriolelor aferente şi afectarea uşoară până la moderată a funcţiei renale. De asemenea, biopsia renală evidenţiază glomeruloscleroza şi nefrita interstiţială; proteinuria moderată este prezentă (< 1 g/zi). Nefroscleroza malignă se caracterizează prin creşterea accelerată a tensiunii arteriale şi caracteristici clinice de hipertensiune arterială malignă, inclusiv insuficienţă renală (Cap. 126); se întâlneşte în asociere cu consumul de cocaină, care creşte de asemenea riscul de progresie a lezării renale la pacienţii cu nefroscleroză arteriolară „benignă".

Controlul energic al tensiunii arteriale poate de obicei, dar nu întotdeauna, să stopeze sau să inverseze deteriorarea funcţiei renale. Unii pacienţi pot avea o revenire a funcţiei renale aproape de normal. Factorii de risc pentru leziunea renală progresivă includ un istoric de hipertensiune arterială cronică gravă; cu toate acestea, americanii de origine africană au un risc particular crescut de leziune renală progresivă (Cap. 152). The African American Study of Kidney Disease and Hyptertension (AASK) a stabilit superioritatea inhibitorilor ECA faţă de beta-blocante sau blocantele canalelor de calciu în ceea ce priveşte progresia bolii renale.

MICROANGIOPATIILE TROMBOTICE

Microangiopatiile trombotice (MAT) se împart clasic în două sindroame: purpura trombocitopenică trombotică (PTT) şi sindromul hemolitic-uremic (SHU). MAT sunt caracterizate în general prin prezenţa leziunii renale acute, a anemiei hemolitice microangiopatice, a trombocitopeniei şi a disfuncţiei neurologice. Pacienţii cu PTT pot prezenta pentada clasică: anemie hemolitică microangiopatică, febră, trombocitopenie, semne şi simptome neurologice, ca şi disfuncţie renală. Simptomele extrarenale sunt mai puţin proeminente sau comune, dar nu neîntâlnite, în SHU postdiareic.

TABELUL 155-2 CAUZELE MICROANGIOPATIEI TROMBOTICE

Genetice
PTT: deficiența de ADAMTS 13 (protează vWF)
SHU: deficiența de proteine reglatoare ale complementului: factorul H, factorul I al complementului, factorul H legat de proteina 1 (CHFR 1, CHFR 3, CHFR 5), proteina cofactor de membrană)
Idiopatice
PTT: anticorpi anti-ADAMTS 13 (protează vWF) dobândiți
SHU: anticorpi dobândiți antifactor H al complementului, în special la pacienții cu deficiențe genetice ale acestuia și ale altor proteine reglatoare ale complementului.
Infecțioase
Bacteriene: *Escherichia Coli* 0157: H7 și alte tulpini, *Shigella*, *Salmonella*, *Camphylobacter* etc.
Virale. HIV, CMV, EBV etc.
Legate de medicamente
Inhibitori de calcineurină: tacrolimus și ciclosporină
Agenți antiplachetari: ticlopidină, clopidogrel
Chinine
Chimioterapice: mitomicina C, gemcitabin, cisplatin
Anticorpi monoclonali OKT 3
Inhibitori ai angiotensinei/VEGF: bevacizumab, sunitinib, sorafenib
Autoimune
Sindromul anticorpilor antifosfolipidici
LES, vasculite
Diverse
Post-transplant de măduvă hematogenă
Neoplazii diseminate
Sarcină

Abrevieri: CMV, citomegalovirus; EBV, virusul Epstein-Barr; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindromul hemolitic-uremic; VEGF, factorul vascular de creștere endotelială; vWF, factorul von Willebrand.

Cauzele majore ale MAT sunt enumerate în Tabelul 155-2; calea patogenică comună este leziunea endotelială. În PTT idiopatică și familială, pacienții prezintă o deficiență marcată a proteazei ADAMTS 13, care determină acumularea de particule polimerice foarte mari, neprocesate ale factorului von Willebrand (cWF), agregare plachetară și MAT. În contrast, SHU postdiareic se asociază cu prezența unei toxine bacteriene (toxina Shiga sau verotoxina) care determină leziune endotelială; copiii și vârstnicii sunt în mod special susceptibili. Pacienții cu SHU atipic sau nondiareic pot prezenta, la rândul lor, deficiențe ereditare sau

dobândite ale proteinelor reglatoare asociate membranei din calea alternativă a complementului, sporind sensibilitatea endotelială la complement.

Examenele de laborator arată de obicei anemie hemolitică microangiopatică, deși, în unele cazuri, aceasta poate lipsi (de exemplu, sindromul anticorpilor antifosfolipidici). Numărul de reticulocite este crescut, ca și indicele de distribuție eritrocitară. Hemoliza crește nivelul LDH și scade nivelul hepatoglobinei circulante, cu un test Coombs negativ. Examinarea frotiului periferic este esențială deoarece prezența schistocitelor stabilește diagnosticul. Testele diagnostice specifice – de exemplu, testarea pentru HIV, pentru anticorpi antifosfolipidici – sunt utile pentru diagnosticul diferențial. Măsurarea activității proteazei vWF promite a avea o utilitate considerabilă diagnostică și terapeutică; totuși, în acest moment, nu este în mod curent disponibilă pentru a putea fi utilizată de rutină. Biopsia renală evidențiază, în mod clasic, prezența de trombi fibrino și/sau vWF-pozitivi în arteriole și glomeruli, leziune endotelială și lărgirea spațiului subendotelial ce determină aspectul de „dublu contur" al capilarelor glomerulare.

Tratamentul MAT depinde de patogeneza subiacentă. PTT idiopatică este determinată de prezența inhibitorilor anticorpilor circulanți ai ADAMTS 13 și de aceea răspunde la plasmafereză, combinația de plasmafereză (îndepărtarea anticorpilor) și perfuzia de plasmă proaspătă înghețată (repleția cu protează nativă ADAMTS 13/vWF). Pacienții cu SHU atipic din cauza deficienței proteinelor reglatorii ale complementului răspund la tratamentul cu eculizumba, un anticorp monoclonal la C_5 care previne producția de componente ale complementului terminal C_{56} și complex membranal de atac C5b-9.

TOXEMIA GRAVIDICĂ

Preeclampsia se caracterizează prin hipertensiune arterială, proteinurie, edem, coagulopatie de consum, retenție de sodiu, hiperuricemie și hiperreflexie; în eclampsie apar convulsiile. Tumefierea și/sau ischemia glomerulară determină insuficiența renală. Pot apărea anomalii de coagulare și leziunea acută renală. Tratamentul constă în repaus la pat, sedare, controlul manifestărilor neurologice cu sulfat de magneziu, controlul hipertensiunii arteriale cu vasodilatatoare și alți agenți antihipertensivi care sunt siguri pentru administrare în sarcină și declanșarea sarcinii.

VASCULITELE

Complicațiile renale sunt frecvente și severe în: poliartrita nodoasă, angeita de hipersenbilizare, granulomatoza cu poliangeită (Wegener) și alte forme de vasculită (Cap. 170). Tratamentul se adresează afecțiunii subiacente.

NEFROPATIA DIN SICLEMIE

Mediul hiperton și relativ hipoxix al medularei renale asociat cu fluxul sangvin lent din vasa recta favorizează siclizarea hematiilor. Complicațiile pot fi necroza papilară, infarctele corticale, defectele funcționale tubulare (diabetul insipid nefrogen), glomerulopatia, sindromul nefrotic și, rareori, insuficiența renală în stadiu terminal.

Pentru mai multe informații, vezi Textor S. C., Leung N.: Vascular injury to the Kidney, cap. 286, p. 2375, în HPIM-18.

CAPITOLUL 156

Nefrolitiaza

Nefrolitiaza este o afecţiune comună, afectând aproximativ 1% din populaţie, şi recurentă la peste 50% dintre pacienţi. Formarea calculilor se declanşează când urina devine suprasaturată cu componente insolubile din cauza: (1) volumului urinar scăzut, (2) a excreţiei excesive sau insuficiente a anumitor compuşi sau (3) a altor factori (de exemplu, pH-ul urinar) care scad solubilitatea. Aproximativ 75% dintre calculii renali conţin calciu (majoritatea oxalat de calciu; de asemenea, fosfat de Ca sau micşti), 15% sunt struviţi (magneziu-amoniu-fosfat), 5% conţin acid uric şi 1% cistină, reflectând tulburările metabolice în urma cărora apar aceştia.

SEMNE ŞI SIMPTOME

Un calcul în pelvisul renal poate fi asimptomatic sau poate produce doar hematurie; dacă migrează, poate apărea obstrucţie în orice zonă a sistemului colector. Obstrucţia legată de deplasarea calculului determină durere intensă, adesea cu iradiere în zona inghinală, uneori însoţită de simptome viscerale severe (greaţă, vărsături, diaforeză, ameţeli), hematurie, piurie, infecţii de tract urinar (ITU) şi, rareori, hidronefroză. Din contră, calculii coraliformi, asociaţi cu ITU produse de microorganisme urolitice (*Proeus, Klebsiella, Providencia, Morganella* etc.), pot fi complet asimptomatici, pacientul prezentând scăderea funcţiei renale.

COMPOZIŢIA CALCULILOR

Majoritatea calculilor sunt compuşi din oxalat de Ca, fiind asociaţi cu hipercalciurie şi/sau hiperoxalurie. Hipercalciuria poate fi asociată cu o dietă foarte bogată în Na, tratament cu diuretice de ansă, acidoză tubulară renală distală (tipul I) (ATR), sarcoidoză, sindrom Cushing, exces de aldosteron sau boli asociate cu hipercalcemia (de exemplu, hiperparatiroidism primar, excesul de vitamina D, sindromul de lapte-alcalin) sau poate fi idiopatică.

Hiperoxaluria poate apărea în sindroamele de reabsorbţie intestinală, în special ileală (de exemplu, boala inflamatorie a intestinului, pancreatita), din cauza reducerii secreţiei intestinale de oxalat şi/sau a legării Ca intestinal de către acizii graşi în lumenul intestinal, cu creşterea absorbţiei de oxalat liber şi a hiperoxaluriei. Calculii cu oxalat de Ca se pot forma şi din cauza (1) unei deficienţe a citratului urinar, care este un inhibitor al formării de calculi, hiposecretat în cazul acidozei metabolice, ori (2) a hiperuricozuriei (vezi în continuare). Calculii din fosfat de Ca sunt mult mai rari şi au tendinţa să apară în cazul unui pH urinar extrem de crescut (7-8), de obicei în asociere cu ATR distală parţială sau completă.

Calculii de struvit se formează în sistemul colector în prezenţa unei infecţii cu bacterii producătoare de urează. Struvitul este cel mai comun component al calculilor coraliformi. Factorii de risc includ: ITU anterioare, alte tipuri de nefrolitiază, cateterie urinară, vezică neurogenă (de exemplu, în diabet zaharat sau scleroză multiplă) şi intervenţii instrumentale la nivelul tractului urinar.

Calculii care conţin acid uric apar când urina este saturată cu acid uric în prezenţa unei urine cu pH acid; de obicei, pacienţii prezintă un sindrom

metabolic şi rezistenţă la insulină, adesea cu gută, asociat cu un defect relativ al amoniogenezei şi un pH urinar < 5,4 (frecvent, chiar < 5,0). Pacienţii cu afecţiuni mieloproliferative şi alte cauze de hiperuricemie şi hiperuricozurie secundare determinate de creşterea biosintezei purinelor şi/sau a producţiei de urat cu risc crescut de nefolitiază dacă scade volumul urinar. Hiperuricozuria în absenţa hiperuricemiei poate fi observată în asociere cu anumite medicamente (de exemplu, probenecid, salicilaţi în doze mari).

Calculii de cistină se formează ca rezultat al unui defect ereditar rar al transportului intestinal şi renal al câtorva aminoacizi dibazici; hiperexcreţia de cistină (disulfid de ciesteină), care este relativ insolubilă, duce la nefrolitiază. Calculii apar în copilărie şi sunt o cauză rară de calculi coraliformi; rareori determină boală renală în stadiu final. Cel mai probabil, calculii de cistină se formează în urina cu pH acid.

EVALUARE

Deşi unii specialişti susţin efectuarea unei evaluări complete după primul episod de nefrolitiază, alţii susţin amânarea evaluării până când apar dovezi de recidivă sau în cazul în care nu se descoperă o cauză evidentă (de exemplu, aport scăzut de lichide în perioadele caniculare cu deshidratare evidentă). În tabelul 156-1 este redată evaluarea necesară pentru un pacient în ambulator cu nefrolitiază necomplicată. Ocazional, calculul poate fi recuperat şi analizat din punct de vedere al conţinutului, obţinându-se indicii importante pentru patogeneză şi tratament. De exemplu, predominanţa fosfatului de Ca sugerează o ATR distală sau hiperparatiroidism subiacent.

TRATAMENT Nefrolitiaza

Tratamentul nefrolitiazei este adesea empiric, bazându-se pe frecvenţă (calculii cu oxalat de Ca sunt cei mai frecvenţi), istoricul clinic şi/sau evaluarea metabolică. Creşterea aportului de fluide la cel puţin 2,5-3 L/zi este probabil singura intervenţie eficientă, indiferent de tipul de calcul. Recomandările conservatoare pentru pacienţii cu litiază calcică (dietă cu

TABELUL 156-1 EVALUAREA ÎN AMBULATOR A UNUI PACIENT CU NEFROLITIAZĂ

1. Istoricul aportului dietetic şi de lichide.
2. Anamneză şi examinare fizică atentă, concentrându-se pe bolile sistemice.
3. CT helicoidală fără substanţă de contrast, cu secţiune CT de 5 mm.
4. Urocultură de rutină, prezenţa cristalelor, a hematuriei; măsurarea pH-ului urinar.
5. Biochimia sângelui: uree, Cr, acid uric, calciu, fosfat, clor, bicarbonat, PTH.
6. Examinarea urinei colectate (cel puţin o zi în timpul săptămânii, o zi în weekend): Cr, Na, K, uree, acid uric, calciu, fosfat, oxalat, citrat, pH.

Abrevieri: Cr, creatinină; PTH, hormonul paratiroid; UA, urinalysis.

TABELUL 156-2 TRATAMENTE SPECIFICE PENTRU NEFROLITIAZĂ

Tip de calcul	Modificări ale dietei	Altele
Oxalat de calciu	Creșterea aportului de lichide	Suplimentare cu citrat (săruri de calciu sau potasiu > sodiu)
	Aport moderat de sodiu	
	Aport moderat de oxalați	Colestiramină sau alte tratamente pentru malabsorbția grăsimilor
	Aport moderat de proteine	
	Aport moderat de grăsimi	Diuretice tiazidice pentru hipercalciurie
		Alopurinol pentru hiperuricozurie
Fosfat de calciu	Creșterea aportului de lichide	Diuretice tiazidice în caz de hipercalciurie
	Aport moderat de sodiu	Tratamentul hiperparatiroidismului (dacă este prezent)
		Baze pentru acidoza tubulară renală distală
Struvit	Creșterea aportului de lichide; la fel ca la oxalatul de calciu, dacă există focare de oxalat de calciu	Meteramină și vitamina C sau terapie antibiotică supresivă zilnică (de exemplu trimetroprim-sulfametoxozol
Acid uric	Creșterea aportului de fluide	Alopurinol
	Aport dietetic moderat de proteine	Terapie de alcalinizare (citrat de K^+) pentru a crește pH-ul urinar la 6,0-6,5
Cistină	Creșterea aportului de fluide	Terapie de alcalinizare
		Penicilinamină

Notă: excreția de sodiu se corelează cu cea de calciu.

conţinut scăzut de sare şi grăsimi, şi moderat de proteine) sunt considerate a fi sănătoase în general şi, prin urmare, indicate la cei la care nu au apărut complicaţii. Spre deosebire de ceea ce se credea în trecut, aportul de calciu din dietă nu contribuie la creşterea riscului de formare a calculilor; mai curând, calciul din dietă poate ajuta la reducerea absorbţiei oxalatului şi, deci, a riscului de apariţie a calculilor. În Tabelul 156-2 sunt descrise tratamentele pentru fiecare tip de calcul pentru pacienţii cu nefrolitiază complexă sau recidivantă.

Pentru mai multe informații, vezi Asplin J. R., Coe F. L., Favus M. J.: Nephrolitiasis, cap. 287, p. 2382, în HPIM-18.

CAPITOLUL 157
Obstrucția tractului urinar

Obstrucţia tractului urinar, o cauză potenţial reversibilă de insuficienţă renală (IR), trebuie luată în considerare în toate cazurile de IR acută sau cronică cu debut brusc. Consecinţele depind de durata, severitatea şi tipul obstrucţiei (unisau bilateral). Obstrucţia tractului urinar poate apărea la orice nivel, de la tubulii colectori până la uretră. Este mai frecventă la femei (tumori pelviene), la bărbaţii vârstnici (afectarea prostatei), la pacienţi cu diabet zaharat (necroză papilară), pacienţi cu boli neurologice (leziuni ale măduvei spinării sau scleroză multiplă, cu vezică neurogenă), limfadenopatie retroperineală, fibroză, reflux vezicouretral, nefrolitiază sau alte cauze de retenţie urinară (de exemplu, medicamente anticolinergice).

MANIFESTĂRI CLINICE

Durerea poate apărea în anumite cazuri (obstrucţie cauzată de calculi), dar nu este obligatorie. La bărbaţi, există de obicei un istoric de prostatism. Examinarea fizică poate evidenţia o vezică mărită la percuţia peretelui abdominal inferior; ecografia („scanarea vezicii urinare") poate fi utilă în evaluarea volumului urinar post-golire. Alte caracteristici depind de „scenariul" clinic. Hipertrofia de prostată poate fi determinată prin tuşeu rectal. Examinarea bimanuală la femei poate evidenţia o masă pelviană sau rectală. Evaluarea pacienţilor cu IR şi suspiciune de obstrucţie a tractului urinar este redată în Fig. 157-1. Studiile de laborator pot arăta creşterea marcată a ureei şi a creatininei sangvine; dacă obstrucţia este mai veche, pot apărea modificări de boală tubulointerstiţială (de exemplu, hiperkaliemie, acidoză metabolică fără deficit anionic, hipernatremie uşoară). Analiza urinei este cel mai adesea benignă sau cu un număr mic de celule; proteinuria accentuată este rară. Calculii care produc obstrucţie pot fi vizualizaţi pe o radiografie abdominală sau CT helicoidală fără substanţă de contrast, cu secţiune de 5 mm.

Ecografia se utilizează pentru a evalua gradul de hidronefroză şi integritatea parenchimului renal; CT sau urografia i.v. pot fi necesare pentru a localiza nivelul obstrucţiei. Frecvent apare dilataţie caliceală; aceasta poate fi însă absentă în obstrucţia hiperacută, prinderea tractului urinar superior într-o tumoră sau fibroză retroperitoneală sau în cazul unui calcul coraliform. Examinarea imagistică în fibroza retroperitoneală cu periaortită asociată evidenţiază de obicei o masă confluentă, periaortică, ce prinde partea anterioară şi pe cea laterală ale aortei. Dimensiunile rinichilor indică durata obstrucţiei. Trebuie notat că obstrucţia unilaterală poate fi prelungită şi severă (ducând în final la pierderea funcţiei renale în rinichiul obstrucţionat), fără niciun indiciu de anomalie la examenul fizic sau la analizele de laborator.

TRATAMENT Obstrucția de tract urinar

Tratamentul IR acute asociate obstrucţiei de tract urinar este dictat de (1) nivelul obstrucţiei (tract superior versus tract inferior) şi (2) acuitatea obstrucţiei şi a consecinţelor clinice, inclusiv disfuncţia renală şi infecţia.

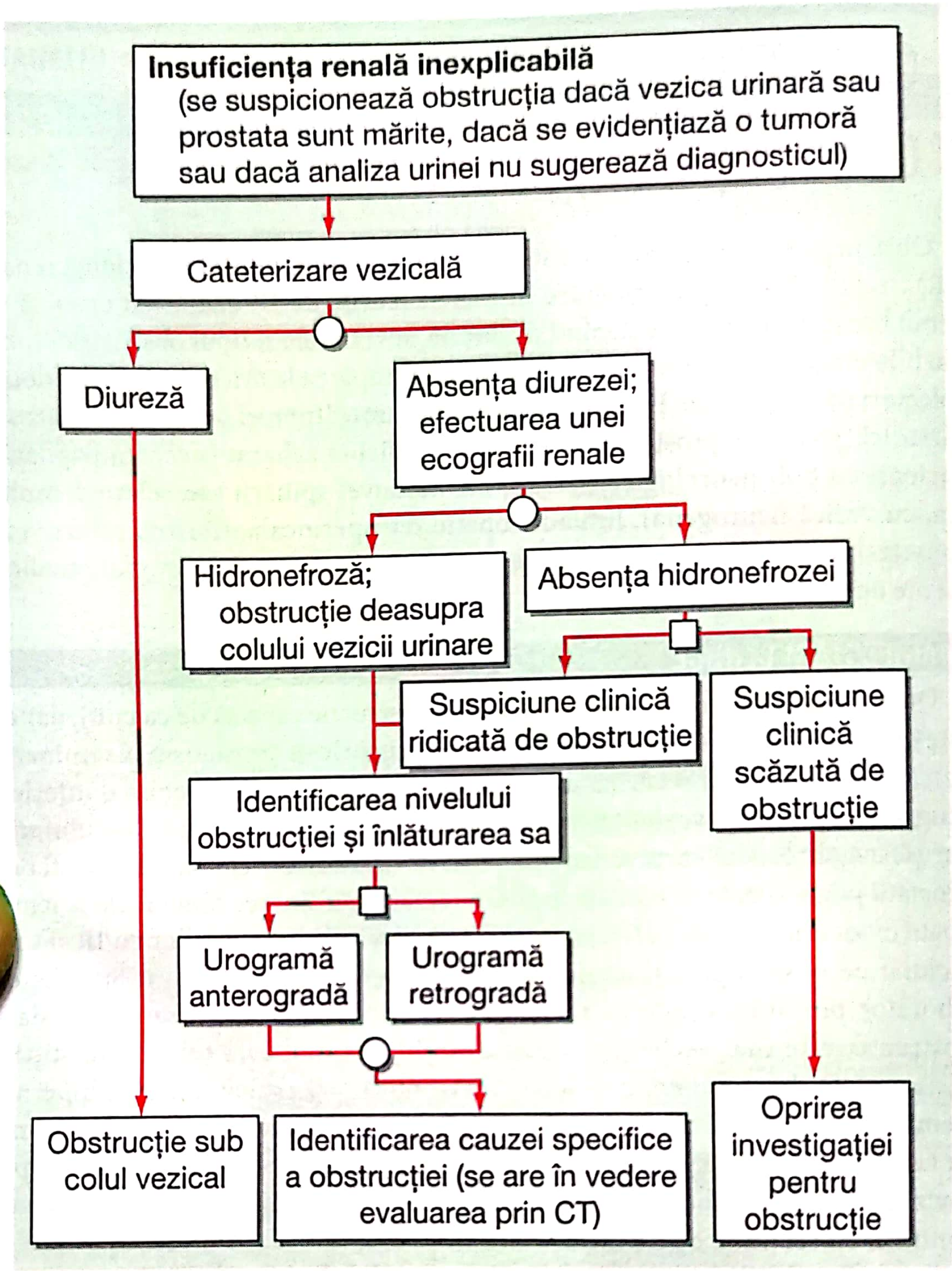


FIGURA 157-1 Abordarea diagnosticului obstrucției de tract urinar în insuficiența renală inexplicabilă. Cercurile reprezintă proceduri de diagnostic și pătratele indică deciziile clinice bazate pe datele disponibile.

Cauzele benigne ale obstrucției de tract urinar, inclusiv obstrucția orificiului vezical și nefrolitiaza, trebuie eliminate din cauza tratamentului conservator, incluzând plasarea unui cateter Foley și administrarea de fluide i.v., care de obicei ameliorează obstrucția în majoritatea cazurilor.

La pacienții în stare gravă, obstrucția uretrală din cauza unei tumori se tratează cel mai eficient prin plasarea unui stent uretral în timpul cistoscopiei. În caz contrar, este necesară plasarea unor tuburi de nefrostomie cu drenaj extern. De asemenea, este necesar tratament antibiotic dacă sunt semne de pielonefrită sau urosepsis. Pe lângă stentul uretral, pacienții cu fibroză retroperitoneală idiopatică primesc imunosupresive (prednison, micofenolat mofetil și/sau tamoxifen).

Statusul hidro-electrolitic trebuie monitorizat cuatenție după rezolvarea obstrucției. Poate exista o natriureză/diureză fiziologică legată de supraîncărcarea lichidiană. Cu toate acestea, poate exista o natriureză/diureză „inadecvată“ legată de (1) un nivel crescut al ureei, care determină o diureză osmotică şi (2) diabet insipid nefrogen dobândit. Poate apărea hipernatremia, uneori foarte concentrată.

Pentru mai multe informații, vezi Seifter J. L.: Urinary Tract Obstruction, cap. 289, p. 2396. în HPIM-18.

CAPITOLUL 158

Ulcerul peptic și afecțiuni conexe

ULCERUL GASTRODUODENAL (UGD)

UGD se localizează cel mai frecvent în bulbul duodenal (ulcerul duodenal, UD) şi în stomac (ulcerul gastric, UG). De asemenea, se poate localiza la nivelul esofagului, al canalului piloric, al flexurii duodenale, al jejunului sau al diverticulului Meckel. UGD apare când factorii „agresivi" (acidul gastric, pepsina) depăşesc factorii „defensivi" implicaţi în rezistenţa mucoasei (mucusul gastric, bicarbonatul, microcirculaţia, prostaglandinele, „bariera" mucoasă) sau în urma infecţiei cu *Helicobacter pylori*.

CAUZE ȘI FACTORI DE RISC

Noțiuni generale

H. pylori este un microorganism producător de urează care colonizează mucoasa gastrică antrală la aproape 100% dintre persoanele care suferă de UD şi la 80% dintre cele care suferă de UG. De asemenea, poate fi găsit şi la persoanele sănătoase (prevalenţa creşte cu vârsta), precum şi la cei cu stare economică precară. *H. pylori* este invariabil asociat cu dovezi histologice de gastrită cronică activă, care, în timp, poate duce la gastrită atrofică sau cancer gastric. O altă cauză majoră de UGD (în afara *H. pylori*) este reprezentată de medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Mai puţin de 1% dintre UGD sunt cauzate de gastrinom (sindromul Zollinger-Ellison). Alţi factori de risc sunt: ereditatea (număr crescut de celule parietale?), fumatul, hipercalcemia, mastocitoza, grupa sangvină 0 (antigenele pot lega *H. pylori*). Nedovedite ştiinţific: stresul, cafeaua, alcoolul.

Ulcerul duodenal

Hipersecreţia uşoară de acid gastric este rezultatul (1) creşterii eliberării de gastrină, probabil din cauza (a) stimulării celulelor G antrale de către citokinele eliberate din celulele inflamatorii şi (b) a diminuării producţiei de somatostatină de către celulele D, ambele fiind determinate de infecţia cu *H. pylori*; şi (2) un răspuns acid exagerat la gastrină din cauza creşterii masei celulare parietale. Aceste modificări dispar rapid după eradicarea *H. pylori*. Totuşi, la unii pacienţi, un nivel uşor crescut al acidităţii gastrice ca răspuns la gastrina exogenă poate să persiste mult timp după eradicarea *H. pylori*, sugerând că hipersecreţia acidă gastrică poate fi, cel puţin parţial, determinate genetic. *H. pylori* poate determina, de asemenea, creşterea nivelului de pepsinogen seric. Apărarea mucoasei duodenale este compromisă de efectele toxice ale infecţiei cu *H. pylori* pe zonele de metaplazie gastrică ce apar în urma hipersecreţiei acide gastrice sau a golirii gastrice rapide. Alţi factori de risc sunt: glucocorticoizii, AINS, insuficienţa renală cronică, transplantul renal, ciroza, boala pulmonară cronică.

Ulcerul gastric

Şi în cazul UG, *H. pylori* reprezintă principala cauză. Rata secretorie acidă gastrică este de obicei normală sau redusă, reflectând vârsta timpurie a infecţiei cu *H. pylori* faţă de pacienţii cu UD. Gastrita cauzată de refluxul conţinutului duodenal (inclusiv bilă) poate juca un rol în apariţia UG. Utilizarea cronică de salicilaţi sau AINS produce 15-30% dintre UG şi un risc crescut de sângerare sau perforaţie.

MANIFESTĂRI CLINICE

Ulcerul duodenal

În UD este caracterisică durerea epigastrică cu caracter de arsură care apare la 1,5-3 ore după mese, adeseori nocturnă, ameliorată de ingestia de alimente.

Ulcerul gastric

Durerea epigastrică cu caracter de arsură se accentuează la ingestia de alimente sau nu este influenţată de acestea; alte manifestări sunt: anorexia, aversiunea faţă de alimente, scăderea în greutate (40% dintre cazuri). Există variaţii individuale mari. Simptome similare pot apărea la unele persoane fără ulcer peptic demonstrat („dispepsie neulceroasă"); răspunde slab la tratamentul standard.

COMPLICAŢII

Complicaţiile sunt: hemoragie, stenoză, perforaţie (care cauzează pancreatită acută), perforaţie, malignizare sau ulcer greu vindecabil.

DIAGNOSTIC

Ulcerul duodenal

Diagnosticul se bazează pe endoscopia superioară sau radiografia GI superioară baritată.

Ulcerul gastric

Endoscopia superioară este de preferat pentru a exclude posibilitatea existenţei unui cancer gastric (citologie prin periaj, ≥ 6 biopsii de la nivelul marginii interne a ulcerului). Manifestările care sugerează malignitatea sunt: ulcer cuprins într-o formaţiune, prezenţa plicilor gastrice care nu radiază de la marginea ulcerului, ulcer gastric mare (> 2,5-3 cm).

IDENTIFICAREA *H. PYLORI*

Identificarea *H. pylori* se face prin: detectarea anticorpilor în ser (este ieftin şi de preferat când examenul endoscopic nu este necesar); testul rapid la urează cu fragmente biopsiate din mucoasa antrală (când este necesară endoscopia). Testul respirator cu uree este utilizat pentru a confirma eradicarea *H. pylori*, dacă este necesar. Testul antigenului fecal este sensibil, specific şi ieftin (Tabelul 158-1).

TRATAMENT Boala peptică ulceroasă

MEDICAL Obiectivele tratamentului sunt: ameliorarea durerii, vindecare, prevenirea complicaţiilor şi a recăderilor. În cazul UG, excluderea malignităţii (se urmăreşte endoscopic până la vindecare). Restricţiile de alimentaţie nu mai sunt necesare datorită medicamentelor moderne; se întrerupe administrarea de AINS; fumatul poate întârzia vindecarea şi, de aceea, trebuie oprit. Eradicare lui *H. pylori* reduce mult riscul de recădere şi este recomandată în toate UD şi UG asociate cu infecţia cu *H. pylori* (Tabelul 158-2). Supresia acidă este în general inclusă în tratament. Rata de reinfecţie este < 1%/an. Medicamentele standard (antagoniştii receptorilor H_2, sucralfatul,

TABELUL 158-1 TESTE PENTRU DETECTAREA *H. PYLORI*

Test	Sensibilitate/ specificitate, %	Observații
Invaziv (necesită endoscopie/biopsie)		
Testul rapid la urează	80-95/95-100	Simplu, fals negativ cu utilizarea recentă a IPP, antibiotice sau compuși cu bismut
Histologie	80-90/> 95	Necesită procesare și colorare; oferă informații histologice
Culturi	-/-	Necesită un timp mai îndelungat și costuri mai ridicate, depind de experiența celui ce efectuează testul; permit determinarea sensibilității la antibiotice
Neinvaziv		
Serologie	>80/> 90	Nu este costisitor, nu este util pentru urmărire în primele stadii
Testul inspirator la uree	>90/> 90	Simplu, rapid; este util pentru urmărire în primele stadii; rezultate fals negative din cauza terapiei moderne (vezi testul rapid la urează); expunere la doze mici de radiații în cazul testului cu C^{14}
Antigen fecal	>90/> 90	Simplu, ieftin; este promițător

Abreviere: IPP, inhibitori ai pompei protonice.

antiacidele) produc vindecarea a 80-90% dintre UD și a 60% dintre UG în 6 săptămâni; vindecarea este mai rapidă în cazul omeprazolului (20 mg/zi).

CHIRURGICAL Este utilizat în cazul complicațiilor (hemoragie recurentă sau persistentă, obstrucție, perforație) sau, mai rar, în cazul ulcerului greu vindecabil (semn de utilizare mascată de AINS sau gastrinom). Pentru UD, vezi Tabelul 158-3. În cazul UG, se efectuează gastrectomie subtotală.

COMPLICAȚIILE POSTOPERATORII (1) Obstrucția ansei aferente (Billroth II), (2) gastropatia de reflux biliar, (3) sindromul dumping (golire gastrică rapidă cu disconfort abdominal + simptome vasomotorii postprandiale), (4) diaree postvagotomie, (5) bezoarul, (6) anemia (malabsorbție de fier, vitamina B12, acid folic), (7) malabsorbție globală (mixarea redusă a conținutului gastric, a sucurilor pancreatice și a bilei; supracolonizare bacteriană), (8) osteomalacia și osteoporoza (malabsorbția vitaminelor D și C), (9) carcinoma gastrică postgastrectomie.

ABORDAREA PACIENTULUI **Boala peptică ulceroasă**

Abordarea optimă a pacientului cu boală peptic este controversată. Testarea serologică pentru *H. pylori* și tratamentul infecției, dacă există, pot fi eficiente din punct de vedere al costului. Alte opțiuni includ trialul terapie antiacidă, endoscopie doar în caz de eșec al tratamentului sau endoscopie inițială în toate cazurile.

TABELUL 158-2 MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU ERADICAREA INFECȚIEI CU *H. PYLORI*

Medicament	Doză
Terapia triplă	
1. Subsalicilat de bismut *plus*	2 tablete x 4/zi
metronidazol *plus*	250 mg x 4/zi
tetraciclină[a]	500 mg x 4/zi
2. Ranitidină citrat de bismut *plus*	400 mg x 2/zi
tetraciclină *plus*	500 mg x 2/zi
claritromicină sau metronidazol	500 mg x 2/zi
3. Omeprazol (lansaprazol) *plus*	20 mg x 2/zi (30 mg x 2/zi)
claritromicină *plus*	250 mg sau 500 mg x 2/zi
metronidazol[b] *sau*	500 mg x 2/zi
amoxicilină[c]	1 g x 2/zi
Terapia cvadruplă	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg/zi (30 mg/zi)
Subsalicilat de bismut	2 tablete x 4/zi
Metronidazol	250 mg x 4/zi
Tetraciclină	500 mg x 4/zi

[a] Alternativă: se utilizează Helidac.
[b] Alternativă: se utilizează Prevpac.
[c] Se utilizează fie metronidazol, fie amoxicilină, nu ambele.

GASTROPATII

GASTROPATIA EROZIVĂ

Gastrita hemoragică şi eroziunile gastrice multiple pot fi cauzate de aspirină şi alte AINS (risc mai scăzut au medicamentele mai noi: nabumeton şi etodolac, care nu inhibă prostaglandinele din mucoasa gastrică) sau de stresul sever (arsuri, sepsis, traumatisme, intervenţii chirurgicale, şoc sau insuficienţă respiratorie, renală sau hepatică). Pacientul poate fi asimptomatic sau poate prezenta disconfort epigastric, greţuri, hematemeză sau melenă. Diagnosticul se bazează pe endoscopia de tract gastrointestinal superior.

TABELUL 158-3 TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ULCERULUI DUODENAL

Intervenţie chirurgicală	Frecvenţa recurenţelor	Frecvenţa complicaţiilor
Vagotomie + antrectectomie (Billroth I sau II)[a]	1%	Cea mai înaltă
Vagotomie + piloroplastie	10%	Medie
Vagotomia celulelor parietale (gastrică proximală, supraselectivă)	≥10%	Cea mai redusă

[a] Billroth I, gastroduodenostomie; Billroth II, gastrojejunostomie.

TRATAMENT **Gastropatia erozivă**

Îndepărtarea agentului cauzator şi menţinerea O_2 şi a volumului sangvin. Pentru prevenirea apariţiei ulcerului de stres la pacienţii în stare critică: soluţii antiacide administrate din oră în oră (de exemplu, Maalox 30 mL) sau cât este necesar şi/sau administrarea intravenoasă a unui antagonist de receptor H_2 (de exemplu, cimetidine 300 mg în bolus + 37,5-50 mg/h i.v.) pentru a menţine pH-ul gastric > 4. Ca o alternativă, poate fi administrat sucralfat suspensie, 1 g per os la 6 ore; nu creşte pH-ul gastric şi de aceea este asociat cu un risc mai mic de pneumonie de aspiraţie (a antiacidelor). Pentru a supresa aciditatea gastrică, la pacienţii în stare critică se poate administra pantoprazol i.v. Misoprostolul, 200 µg p.o. de patru ori pe zi, sau supresia acidă puternică (de exemplu, famotidină, 40 mg p.o. de două ori pe zi) pot fi folosite împreună cu AINS în prevenirea UG indus de acestea.

GASTRITA CRONICĂ

Infiltratul celular inflamator constă în principal din limfocite şi plasmocite, cu număr mic de neutrofile. În stadiul iniţial, modificările inflamatorii sunt limitate la lamina propria (*gastrita superficială*). Când boala progresează şi apare distrucţia glandelor, vorbim de *gastrita atrofică*. Stadiul final al gastritei cronice este *atrofia gastrică* în care mucoasa devine subţire şi infiltratul inflamator foarte redus. Gastrita cronică poate fi clasificată în funcţie de distribuţia în mucoasa gastrică.

Gastrita tip A

Gastrita tip A este localizată predominant la nivelul corpului gastric şi este forma cea mai rară de gastrită cronică. Este frecventă la vârstnici; în general, asimptomatică; mecanismul autoimun se poate asocial cu aclorhidria, anemia pernicioasă şi risc crescut de cancer gastric. Anticorpii anti-celule parietale sunt prezenţi în peste 90% dintre cazuri.

Gastrita tip B

Este o gastrită predominant antrală şi cauzată de *H. pylori*. În general, este asimptomatică, dar poate fi prezent un sindrom dispeptic. Pot apărea: gastrită atrofică, atrofie gastrică, foliculi limfoizi gastrici şi limfom gastric cu celule B. Apariţia infecţiei cu *H. pylori* de timpuriu în viaţă, malnutriţia sau secreţia gastrică acidă scăzută se asociază cu gastrita atât a corpului, cât şi a antrului şi cu risc crescut de cancer gastric. Eradicarea *H. pylori* (Tabelul 158-2) nu se recomandă, exceptând cazul în care este prezent ulcerul peptic sau limfomul gastric derivate din ţesutul limfoid asociat mucoasei (MALT).

ALTE TIPURI DE GASTROPATII

Gastropatia alcoolică (hemoragii submucoase), boala Ménétrier (gastropatia hipertrofică), gastrita eozinofilică, gastrita granulomatoasă, boala Crohn, sarcoidoza, infecţiile (tuberculoză, sifilis, infecţii virale, infestaţii fungice şi parazitare), pseudolimfomul, gastrita de iradiere, gastrita corozivă.

SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON (GASTRINOMUL)

Acest diagnostic se ia în considerare în caz de boală ulceroasă severă, rezistentă la tratament, asociată cu ulcere localizate atipic sau cu diaree. De obicei, tumorile sunt localizate în pancreas sau în duoden (în submucoasă; de obicei,

TABELUL 158-4 TESTE PENTRU DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

		Răspuns gastrinic la	
Boală	Gastrină à jeun	Secretină i.v.	Alimente
UD	N (≤ 150 ng/L)	FM	Slab ↑
Sindrom Zollinger-Ellison	↑↑↑	↑↑↑	FM
Hiperplazia de celule antrale G (gastrină)	↑	↑, FM	↑↑↑

Abrevieri: UD, ulcer duodenal; N, normal; FM, fără modificări.

sunt mici), pot fi multiple şi cresc lent. > 60% sunt maligne; 25% se asociază cu MEN1 – neoplazie endocrină multiplă de tip 1 (gastrinom, hiperparatiroidism, neoplasm de hipofiză), adeseori duodenală, multicentrică, cu probabilitate mai mică de metastazare hepatică față de gastrinomul pancreatic, dar cu metastaze frecvente în ganglionii limfatici locali.

DIAGNOSTIC

Sugestiv

Debitul acid bazal > 15 mmol/oră; debit acid bazal/maximal > 60%; plici gastrice mari observate la endoscopie sau la examenul radiologic baritat.

Confirmator

Gastrină serică > 1 000 ng/L sau creşterea nivelului gastrinei cu 200 ng/L după administrarea i.v. de secretină sau, dacă este necesar, creşterea cu 400 ng/L după calciu i.v. (Tabelul 158-4).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Secreție gastrică acidă crescută

Sindrom Zollinger-Ellison, hiperplazia sau hiperfuncţia celulelor G antrale (din cauza lui *H. pylori*?), insuficienţă renală, rezecţie masivă de intestin subţire, stenoză pilorică cronică.

Secreție gastrică acidă normală sau scăzută

Anemie pernicioasă, gastrită cronică, cancer gastric, vagotomie, feocromocitom.

TRATAMENT Sindromul Zollinger-Ellison

Medicamentul de elecţie în perioada de stabilire a diagnosticului şi la pacienţii care nu au indicaţie chirurgicală este omeprazolul (sau lansoprazolul), administrat în doză iniţială de 60 mg, într-o singură priză dimineaţa. Doza poate fi crescută pentru a menţine o secreţie gastrică acidă maximală < 10 mmol/h înainte de următoarea doză; poate fi posibil să se reducă doza odată cu ameliorarea simptomelor. Scintigrafia după injectarea intravenoasă de octreotid pare să fie testul cel mai sensibil pentru localizarea tumorilor primare şi a metastazelor; poate fi efectuată şi o ecografie endoscopică. Laparotomia exploratorie, cu rezecţia tumorii primare şi a metastazelor solitare, se efectuează când este posibil. La pacienţii cu MEN 1, tumora este adeseori multifocală şi nerezecabilă; trataţi hiperparatiroidismul (hipergas

trinemia se poate ameliora). În cazul tumorilor nerezecabile, vagotomia celulelor parietale poate îmbunătăţi controlul medicamentos al bolii ulceroase. Chimioterapia este utilizată în tumorile metastatice pentru controlul simptomelor (de exemplu, streptozocină, 5-fluorouracil, doxorubicină sau interferon α); rata de success a chimioterapiei este de 40%. Medicamentele moderne eficiente în tumorile neuroendocrine pancreatice nu au fost evaluate încă.

Pentru mai multe informaţii, vezi Del Valle J.: Peptic Ulcer Disease and Related Disorders, cap. 293, p. 2438, în HPIM-18.

CAPITOLUL 159

Boala inflamatorie intestinală

Boala inflamatorie intestinală (BII) reprezintă un grup de boli inflamatorii cronice de cauză necunoscută ale tractului GI. Vârful de incidenţă este între 15 şi 30 de ani şi între 60 şi 80 de ani, dar poate debuta la orice vârstă. Caracteristicile epidemiologice sunt arătate în Tabelul 159-1. Patogeneza BII implică activarea celulelor imunitare de către un agent declanşator necunoscut (microorganism, aliment, bacterie sau antigen propriu?), ceea ce determină eliberarea de citokine şi mediatori inflamatori. Componenta genetică este sugerată de creşterea riscului la rudele de gradul întâi ale pacienţilor cu BII, localizarea bolii Crohn (BC) şi evoluţia clinică. Asocierile raportate includ: HLA-DR2 la pacienţii japonezi cu colită ulceroasă şi o genă legată de BC, numită *CARD15*, pe cromozomul 16p. Mutaţiile *CARD 15* sunt responsabile pentru 10% dintre cazurile de BC. Alţi factori potenţial patogeni sunt: anticorpii citoplasmatici antineutrofile din

TABELUL 159-1 EPIDEMIOLOGIA BII

	Colita ulceroasă	Boala Crohn
Incidenţă (America de Nord): persoane/an	2,2-14,3/100 000	3,1-14,6/100 000
Vârsta la debut	15-30 şi 60-80	15-30 şi 60-80
Etnie	Evrei > albi ne-evrei > afro-americani > hispanici > asiatici	
Raport bărbaţi/femei	1:1	1,1-1,8:1
Fumat	Poate preveni boala	Poate agrava boala
Anticoncepţionale orale	Nu cresc riscul	1,4
Apendicectomie	Oferă protecţie	Nu oferă protecţie
Gemeni monozigoţi	6% concordanţă	58% concordanţă
Gemeni dizigoţi	0% concordanţă	4% concordanţă

ser (ANCA), prezenți la 70% dintre pacienții cu colită ulceroasă (și la 5-10% dintre pacienții cu BC) și anticorpii anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) la 60-70% dintre pacienții cu BC (și la 10-15% dintre pacienții cu colită ulceroasă și la 5% dintre persoanele sănătoase). În BC poate apărea angeita (vasculita) granulomatoasă. Episoadele acute pot fi precipitate de infecții, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), stres. Debutul colitei ulceroase se produce adeseori după stoparea fumatului.

COLITA ULCEROASĂ (CU)

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Reactive inflamatorie a mucoasei colonului; de obicei, este afectat și rectul, inflamația extinzându-se proximal într-o manieră continuă, dar pe distanță variabilă (fără zone de mucoasă normală); modificările histologice includ: lezare epitelială, inflamație, abcese ale criptelor, pierdere de celule caliciforme.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice includ: diaree hemoragică, febră, durere abdominală, tenesme, scădere ponderală; majoritatea cazurilor sunt ușoare, limitate la rectosigmoid. Pacientul cu boală severă poate prezenta deshidratare, anemie, hipokaliemie, hipoalbuminemie.

COMPLICAȚII

Complicațiile sunt: megacolon toxic, perforația colonului; risc de cancer legat de extindere și de durata evoluției colitei; adeseori, precedat de sau coincizând cu displazia, care poate fi detectată prin biopsii colonoscopice de supraveghere.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe: (1) sigmoidoscopie/colonoscopie, care evidențiază eritem al mucoasei, granularitate, friabilitate, exsudat, hemoragie, ulcerații, polipi inflamatori (pseudopolipi); (2) clisma baritată, cu dispariția haustrațiilor, neregularități ale mucoasei, ulcerații.

BOALA CROHN (BC)

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Afectează orice parte a tractului GI, de obicei ileonul terminal și/sau colonul; inflamație transmurală, perete intestinal îngroșat, ulcerații liniare, mucoasă nodulară cu aspect de „pietre de pavaj"; afectarea este discontinuă, diferitele segmente afectate fiind separate între ele prin „zone omise"; caracteristicile histologice includ: inflamație transmurală, granuloame (adeseori absente), fisuri și fistule.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice sunt: febră, dureri abdominale, diaree (frecvent, fără sânge), stare de oboseală, scădere în greutate, întârzierea creșterii la copii, ileită acută greu de diferențiat de apendicita acută, fisuri anorectale, fistule și abcese. Evoluția clinică urmează trei direcții principale: (1) inflamație, (2) obstrucție și (3) fistulizare.

COMPLICAȚII

Complicațiile BC includ: obstrucție intestinală (edem versus fibroză), rareori megacolon toxic sau perforație, formarea de fistule în colon, vezica urinară, vagin, țesuturi moi, piele, adeseori cu formare de abcese, malabsorbția sărurilor biliare cu apariția calculilor biliari colesterolici și/sau a calculilor renali cu oxalate, malignizare, amiloidoză.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe sigmoidoscopie/colonoscopie, clismă baritată, examene radiologice seriate de tract GI superior și intestin subțire, evidențiind noduli mici și neregulați, rigiditate, ulcerații care pot fi profunde sau longitudinale, aspect de „piatră de pavaj", arii de omisiune, stricturi, fistule. CT poate evidenția anse intestinale îngroșate, mate sau un abces.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

ENTEROCOLITA INFECȚIOASĂ

Diagnosticul diferențial se face cu infecția cu *Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia* (ileita acută), *Plesiomonas shigelloides, Aeromonas hydrophila, Escherichia coli* serotipul O157:H7, *Neisseria gonorrhea, Lymphogranuloma venereum, Clostridium difficile* (colita pseudomembranoasă), tuberculoza, amebiaza, infecția cu cytomegalovirus, SIDA.

ALTE AFECȚIUNI

Colita ischemică, apendicita, diverticulita, enterocolita de iradiere, diareea indusă de sărurile biliare (rezecție ileală), colita indusă de medicamente (de exemplu, AINS), leziuni colonice hemoragice (de exemplu, neoplasmul), sindromul de colon iritabil (fără sângerare), colita microscopică (limfocitică) sau colagenoasă (diaree apoasă cronică) – colonoscopie normală, dar biopsia arată inflamație epitelială superficială a colonului și, în colita colagenoasă, un strat gros de colagen subepitelial; răspunsul la aminosalicilați și glucocorticoizi este variabil.

MANIFESTĂRI EXTRAINTESTINALE ALE CU ȘI BC

1. *Manifestări articulare*: artrită periferică – severitatea artritei se corelează cu activitatea bolii intestinale; spondilita anchilozantă și sacroileita (asociate cu HLA-B27) – nu sunt corelate cu activitatea bolii intestinale subiacente.
2. *Manifestări cutanate*: eritem nodos, ulcere aftoase, pyoderma gangrenosum, boală Crohn cutanată.
3. *Manifestări oculare*: conjunctivită, episclerită, irită, uveită.
4. *Manifestări hepatice*: ficat gras, „pericolangită" (colangită sclerozantă intrahepatică), colangită sclerozantă primară, colangiocarcinom, hepatită cronică.
5. *Alte manifestări*: anemie hemolitică autoimună, flebită, embolie pulmonară (hipercoagulabilitate), calculi renali, boală metabolică osoasă.

TRATAMENT — Boala inflamatorie intestinală (vezi Fig. 159-1)

SUPORTIV Antidiareice (difenoxilat și atropine, loperamid) în formele ușoare de boală; hidratare i.v. și transfuzii de sânge în formele severe; nutriție parenterală sau preparate enterale preambalate – eficiente ca terapie inițială în BC, deși riscul de recidivă este crescut când se reia alimentația pe cale orală; nu se înlocuiește terapia medicamentoasă; rol important în pregătirea preoperatorie a pacienților malnutriți; suport emoțional.

SULFASALAZINA ȘI AMINOSALICILAȚII Componentul activ al sulfasalazinei este acidul 5-aminosalicilic (5-ASA), care se leagă de transportorul sulfapiridină; se folosește în boala intestinală cu severitate ușoară până la medie (1-1,5 g p.o. x 4/zi); eficacitatea în menținerea remisiunii este demonstrată doar pentru CU (500 mg p.o. x 4/zi. Intoxicația este de obicei produsă

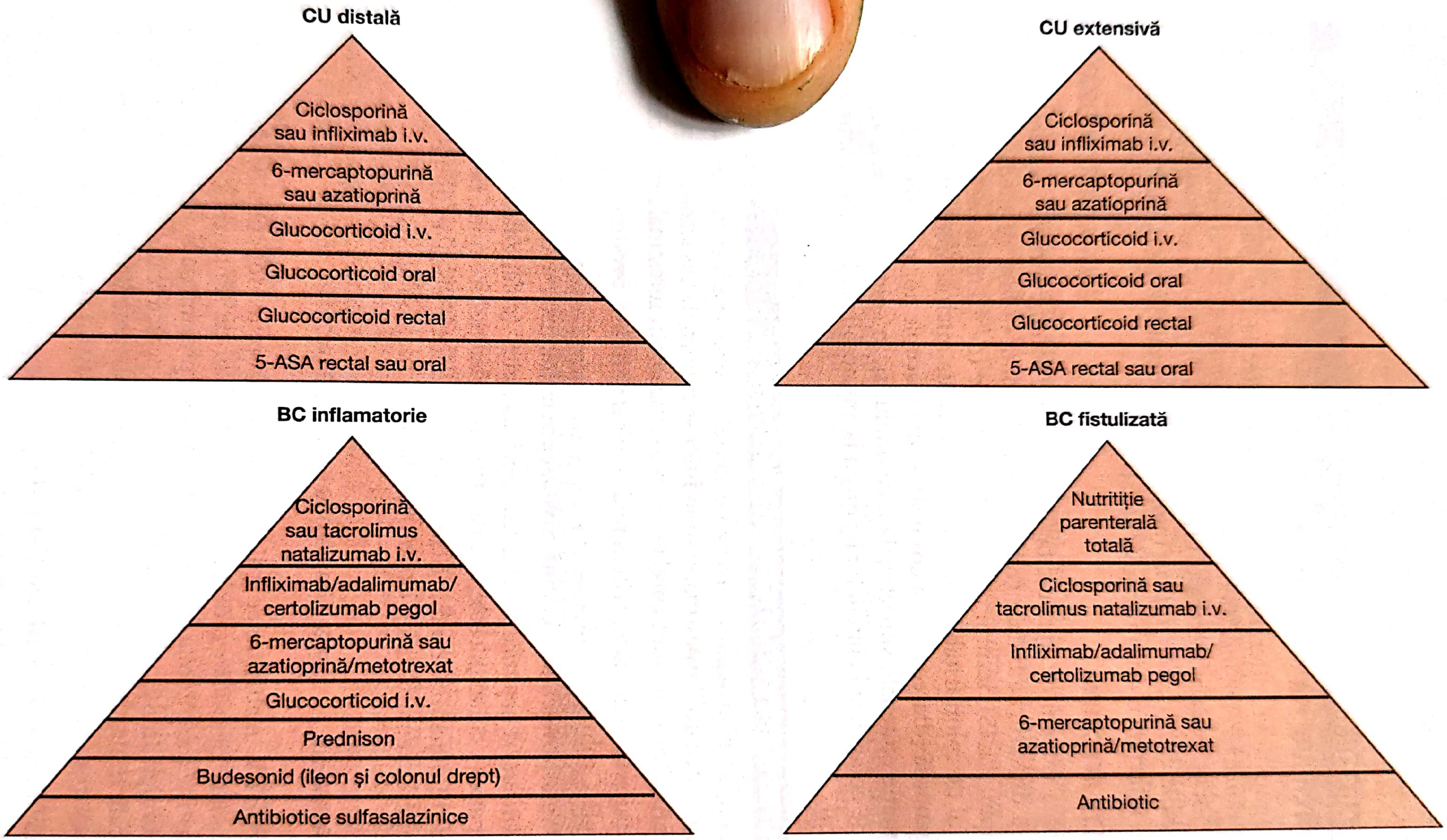


FIGURA 159-1 Tratamentul medicamentos al BII. 5-ASA, acid 5-aminosalicilic; BC, boala Crohn; CU, colită ulceroasă.

de componentul sulfapiridinic: legată de doză – greţuri, vărsături, rareori anemie hemolitică – se pot ameliora prin scăderea dozei; idiosincrazică – febră, erupţie, neutropenie, pancreatită, hepatită etc.; oligospermia. Aminosalicilaţii moderni sunt la fel de eficienţi ca sulfasalazinele, dar au efecte adverse mai puţine. Clisme care conţin 4 g de 5-ASA (mesalamină) pot fi folosite în CU distală. Supozitoarele care conţin 500 mg de 5-ASA pot fi utilizate în proctită.

GLUCOCORTICOIZII Se folosersc în formele severe şi în BC ileală sau ileocolică. Prednison, 40-60 mg p.o./zi, apoi doza se scade treptat; hidrocortizon i.v., 100 mg x 3/zi sau echivalent, la pacienţii spitalizaţi; hormonul adrenocorticotrop i.v. (120 U/zi) poate fi de preferat în prima criză de CU; clismă cu hidrocortizon în proctosigmoidită. Din cauza efectelor secundare numeroase, utilizarea pe termen lung a acestor medicamente este problematică.

IMUNOSUPRESOARELE Azatioprină, 6-mercaptopurină – 50 mg p.o./zi până la 2 sau 1,5 mg/kg/zi. Sunt utilizate în boala Crohn netratabilă sau cu fistule (pot fi necesare 2 până la 6 luni pentru a vedea eficacitatea). Toxicitate – imunosupresie, pancreatită, carcinogenitate? Nu se administrează în sarcină.

METRONIDAZOL Este eficient în BC colonică (500 mg p.o. x 2/zi) şi BC perineală refractară la tratament (10-20 mg/kgcorp/zi p.o.). Toxicitate: neuropatie periferică, gust metalic, carcinogenitate ? Nu se recomandă în sarcină. Alte antibiotice (de exemplu, ciprofloxacina 500 mg p.o. x 2/zi), pot fi eficace în BC perianală şi ileală terminală, iar antibioticele i.v. cu spectru larg de acţiune sunt indicate pentru colita fulminantă şi abcese.

ALTE MEDICAMENTE Ciclosporina în doză de 4 mg/kg/zi i.v., 7-14 zile, în CU şi în fistule Crohn refractare; experimental – tacrolimus, metotrexat, clorochină, untură de peşte, nicotină etc. infliximab [anticorp monoclonal pentru factorul de necroză tumorală (TNF)] 5 mg/kg i.v. induce răspuns la 65% (complet în 33% dintre cazuri) dintre pacienţii cu boală Crohn refractară la 5-ASA, glucocorticoizi şi 6-mercaptopurină. În CU, 27-49% dintre pacienţi răspund la tratament.

Adalimumab este versiunea umană a anticorpului anti-TNF, care este mult mai puţin probabil să producă neutralizarea anticorpilor. Versiunea pegilată a anticorpului anti-TNF poate fi utilizată o dată pe lună.

Natalizumab este un anticorp anti-integrină cu activitate împotriva bolii Crohn, dar unii pacienţi pot dezvolta leucoencefalopatie multifocală progresivă.

TRATAMENT CHIRURGICAL CU: colectomie (curativ) pentru megacolonul toxic care nu răspunde la tratament medicamentos agresiv în 24-48 de ore, cancer, displazie. Anastomoza ileo-rectală cu pungă ileală este intervenţia de elecţie în CU, dar este contraindicată în BC şi la vârstnici. BC: rezecţia intestinală pentru obstrucţie (sau stricturoplastia), abces, fistula simptomatică persistentă, absenţa răspunsului la tratamentul medicamentos.

Pentru mai multe informaţii, vezi Friedman S., Blumberg R. S.: Inflammatory Bowel Disease, cap. 295, p. 2477, în HPIM-18.

CAPITOLUL 160

Bolile colonului și anorectale

SINDROMUL DE COLON IRITABIL (SCI)

SCI se caracterizează prin dereglarea activităților intestinale, dureri abdominale şi absenţa unei patologii organice detectabile. Este cea mai comună afecţiune gastrointestinală întâlnită în practica medicală. Există trei tipuri de manifestări clinice: (1) colonul spastic (durere abdominală şi constipaţie cronice), (2) alternarea constipaţiei cu diareea, (3) diaree cronică, nedureroasă.

FIZIOPATOLOGIE

Hiperalgezia viscerală la stimuli mecanoreceptori este comună. Modificările raportate includ: motilitate colonică alterată în repaus şi ca răspuns la stress, medicamente colinergice, colecistokinină, motiltatea intestinului subţire modificată, sensibilitate viscerală crescută (prag dureros scăzut ca răsouns la distensia intestinului), inervaţie extrinsecă intestinală anormală. Pacientul cu SCI prezintă de obicei tulburări psihice: depresie, isterie, psihoză obsesiv-compulsivă. În unele cazuri, pot fi prezente intoleranţă alimentară specifică şi malabsorbţia acizilor biliari.

MANIFESTĂRI CLINICE

Adeseori, debutul SCI se produce înainte de 30 de ani; raportul femei/bărbaţi este 2:1. Apar durere abdominală şi tranzit intestinal neregulat. Simptomele asociate pot fi: distensie abdominală, ameliorarea durerii abdominale la defecaţie, creşterea frecvenţei scaunelor sau apariţia diareei în caz de durere, scaune cu mucus şi senzaţia de evacuare incompletă. Se mai pot asocia şi alte manifestări:

TABELUL 160-1 CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU SINDROMUL DE COLON IRITABIL[a]

Durere abdominală recurentă sau disconfort[b] cel puțin 3 zile pe lună în ultimele 6 luni asociată cu două sau mai multe dintre următoarele caracteristici:
1. Se ameliorează cu defecația
2. Debut asociat cu modificări ale frecvenței scaunelor
3. Debut asociat cu modificarea aspectului scaunelor

[a] Criterii de îndeplinit pentru ultimele 3 luni, cu debutul simptomelor cu cel puțin 6 luni înainte de diagnosticare.

[b] Disconfort înseamnă o senzație neplăcută care nu este descrisă ca durere. În cercetarea fiziopatologică și în trialurile clinice, prezența durerii/disconfortului cel puțin 2 zile pe săptămână în timpul evaluării screening este necesară pentru eligibilitatea subiectului.

Sursă: adaptat după Longstreth G. F. și colab.: *Functional Bowel Disorders*, Gastroenterology 130:1480, 2006.

scaune cu aspect păstos, în formă de panglică sau creion, pirozis, balonare, dureri de spate, stare de slăbiciune, leşin, palpitaţii, polakiurie.

DIAGNOSTIC

SCI este un diagnostic de excludere. Criteriile Roma de diagnostic sunt redate în tabelul 160-1. Pot fi necesare sigmoidoscopia şi examenul baritat pentru a exclude boala inflamatorie intestinală şi cancerul; trebuie excluse giardiaza, deficient intestinală de lactază, hipertiroidia.

TRATAMENT **Sindromul de colon iritabil (Tabelul 160-2)**

O relaţie medic-pacient de încurajare şi susţinere, evitarea stresului şi a factorilor declanşatori, substanţe care măresc volumul scaunului (fibre, extract de psyllium, de exemplu, Metamucil, 1 lingură de 1-2 ori/zi); pentru diaree, loperamid (tablete de 2 mg p.o. în fiecare dimineaţă, apoi 1 tabletă per os după fiecare scaun diareic până la maximum 8/zi), difenoxilat (Lomotil) (maximum 4 tablete de 2 mg/zi) sau colestiramină (maximum 4 plicuri de 1 g pe zi); pentru durere, anticolinergice (de exemplu, diciclomin HCl 10-40 mg

TABELUL 160-2 MEDICAMENTE POSIBILE PENTRU UN SIMPTOM DOMINANT ÎN SCI

Simptom	Medicament	Doză
Diaree	Loperamid	2-4 mg la nevoie/maximum 12 g/zi
	Colestiramină răşină	4 mg, cu alimente
	Alosetron[a]	0,5-1 mg x 2/zi (pentru BCI gravă, femei)
Constipaţie	Tărâţe de Psyllium	3-4 g x 2/zi la mese, apoi se ajustează
	Metilceluloză	2 g x 2/zi la mese, apoi se ajustează
	Calciu policarbofil	1 g de 1-4 x/zi
	Lactuloză sirop	10-20 g x 2/zi
	Sorbitol 70%	15 ml x 2/zi
	Polietilen glicol 3350	17 g în 250 mL apă/zi
	Lubiproston (Amitiza)	24 mg x 2/zi
	Hidroxid de magneziu	30-60 mL/zi
Dureri abdominale	Relaxante ale musculaturii netede	x 1-4/zi
	Antidepresive triciclice	Se începe cu 25-50 mg, apoi se ajustează
	Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei	Se începe cu o doză mică; se poate creşte la nevoie

[a] Disponibil doar în SUA.

Sursă: adaptat după Longstreth G. F. şi colab.: Functional Bowel Disorders, *Gastroenterology* 130:1480, 2006.

p.o. x 4/zi) sau hiosciamină (Levsin) 1-2 p.o. x 4/zi la nevoie. Amitriptilina 25-50 mg p.o. la culcare sau alt antidepresiv în doze mici pot ameliora durerea. Se studiază acţiunea inhibitorilor selectivi de recaptare a serotoninei (de exemplu, paroxetine) la pacienţii având predominant constipaţie şi a antagoniştilor receptorilor serotoninei la pacienţii la care predomină diareea. Modificarea florei intestinale cu probiotice (*Bifidobacterium infantis* 35624) sau antibiotice orale neabsorbabile (rifaximin) este cercetată cu rezultate promiţătoare. În cazuri grave şi refractare, se pot utiliza psihoterapia şi hipnoterapia.

BOALA DIVERTICULARĂ

Boala diverticulară se caracterizează prin hernieri sau protruzii sacciforme ale mucoasei prin stratul muscular, în general la locul de penetrare a unei artere nutritive; probabil din cauza creşterii presiunii intraluminale sau a dietei sărace în fibre; localizarea cea mai frecventă este în colonul sigmoid.

ASPECTE CLINICE

1. *Asimptomatică* (detectată prin clismă cu bariu sau colonoscopie).
2. *Durere*: durere recurentă în fosa iliacă stângă, ameliorate de defecaţie, diaree care alternează cu constipaţia. Diagnostic prin clismă cu bariu.
3. *Diverticulită*: dureri, febră, modificarea tranzitului intestinal, colon sensibil, leucocitoză. Diagnosticul se pune cu ajutorul CT după opacificarea colonului. (La pacienţii care beneficiază de tratament medical se efectuează clismă electivă cu bariu sau colonoscopie pentru a exclude cancerul.) Complicaţiile sunt: abcesul pericolic, perforaţia, fistula (în vezica urinară, vagin, piele, ţesut moale), abcesul hepatic, strictura. Frecvent, necesită intervenţie chirurgicală sau, pentru abcese, drenaj percutanat.
4. *Hemoragia*: de obicei, în absenţa diverticulitei, adeseori din colonul ascendant; este autolimitantă. Dacă persistă, se efectuează arteriografie mexenterică şi perfuzie intraarterială cu vasopresină sau rezecţie chirurgicală (Cap. 47).

TRATAMENT Boala diverticulară

DURERE Dietă bogată în fibre, extract de psyllium (de exemplu, Metamucil o lingură p.o. de 1-2 x zi), anticolinergice (de exemplu, dicyclomine HCl 10-40 mg p.o. x 4/zi).

DIVERTICULITĂ Repaus intestinal, administrarea de lichide i.v., antibiotic pentru 7-10 zile (de exemplu, trimetoprim/sulfametoxazol sau ciprofloxacin şi metronidazol; se poate adăuga ampicilină împotriva enterococilor la pacienţii neresponsivi); în cazul pacienţilor în ambulator, se recomandă ampicilină/clavulanat (dietă lichidiană); rezecţie chirurgicală în cazurile refractare sau recurente, la persoanele tinere (< 50 de ani), pacienţi imunosupresaţi sau când nu este posibilă excluderea cancerului.

Pacienţilor care au avut cel puţin două episoade confirmate sau celor care răspund lent la tratamentul medicamentos trebuie să li se ofere alte opţiuni de tratament ca: rezecţia segmentului de colon implicat, controlul septicemiei, eliminarea stenozelor sau a fistulelor şi restaurarea continuităţii intestinale.

PSEUDOOBSTRUCȚIA INTESTINALĂ

Pseudoobstrucţia intestinală se caracterizează prin: crize recurente de greaţă, vărsături, distensie şi dureri abdominale care pot duce la confuzia cu o obstrucţie mecanică; se poate complica cu steatoree din cauza suprapopulării bacteriene.

ETIOLOGIE

Primară: neuropatie viscerală familială, miopatie viscerală familială, idiopatică. *Secundară*: sclerodermia, amiloidoza, diabetul zaharat, boala celiacă, parkinsonismul, distrofia musculară, medicamente, tulburări electrolitice, postoperator.

TRATAMENT Pseudoobstrucția intestinală

Pentru criza acută: intubarea stomacului sau a intestinului subţire pentru decompresie, antibiotice orale pentru suprainfecţia bacteriană (de exemplu, metronidazol 250 mg p.o. x 3/zi, tetraciclină 500 mg p.o. x 4/zi sau ciprofloxacină 500 mg x 2/zi, cu pauză de o săptămână în fiecare lună, de obicei alternând ultimele două medicamente). Se evită intervenţia chirurgicală. În cazurile refractare, se ia în considerare hiperalimentaţia parenterală pe termen lung.

TULBURĂRILE CIRCULAȚIEI MEZENTERICE

MECANISMELE ISCHEMIEI MEZENTERICE

(1) Ischemia ocluzivă: embolie (fibrilaţie atrială, boală valvulară cardiacă), tromb arterial (ateroscleroză), tromboză venoasă (traumatism, neoplasm, infecţie, ciroză, anticoncepţionale orale, deficient de antitrombină III, deficient de proteină S sau C, anticoagulant lupic, mutaţia factorului V Leiden, idiopatică), vasculite (lupus eritematos systemic, poliarterită, artrită reumatoidă, purpura Henoch-Schönlein); (2) ischemia nonocluzivă: hipotensiune arterială, insuficienţă cardiacă, aritmii, tratament digitalic (vasoconstrictor).

ISCHEMIA MEZENTERICĂ ACUTĂ

Se caracterizează prin: durere abdominală severă, periombilicală, greaţă, vărsături, distensie abdominală, hemoragie GI, tranzit intestinal modificat. Radiografia abdominală simplă poate evidenţia distensie, niveluri hidroaerice şi prezenţa edemului submucos („amprente digitale"), dar poate fi normal la începutul evoluţiei. Semnele peritoneale care indică infarctizarea intestinului impugn efectuarea rezecţiei chirurgicale. Se recomandă efectuarea arteriografiei celiace şi mezenterice în toate cazurile după resuscitare hemodinamică (evitaţi vasopresoarele, tratamentul digitalic). Pot fi administrate vasodilatatoare intraarteriale (de exemplu, papaverina) pentru a trata vasoconstricţia. Se recomandă laparotomia pentru a restabili fluxul sangvin intestinal obstruat de un embol sau de tromboză, sau pentru a rezeca porţiunea de intestin necrozată. Tratamentul anticoagulant postoperator este indicat în tromboza venoasă mezenterică, dar este controversat în ocluzia arterială.

INSUFICIENȚA MEZENTERICĂ CRONICĂ

Numită şi „angină abdominală", insuficienţa mezenterică cronică are ca manifestări: dureri periombilicale colicative, sfâşietoare, care apar la 15-30 de minute după o masă şi durează câteva ore, scădere în greutate, diaree ocazional. Se face arteriografie mezenterică în vederea evaluării pentru efectuarea unui bypass arterial.

COLITA ISCHEMICĂ

Este aproape întotdeauna o boală neocluzivă, la un pacient cu ateroscleroză. Manifestările clinice includ: durere abdominală joasă, severă, sângerare rectală și hipotensiune arterială. Radiografia abdominală simplă arată dilatația colonică, aspectul de „amprentă digitală". Sigmoidoscopia detectează hemoragia submucoasei, friabilitatea, ulcerațiile; de cele mai multe ori, rectul este cruțat. Tratament conservator (repaus intestinal, administrarea de lichide i.v.); rezecție chirurgicală în caz de infarct sau strictură postischemică.

ANGIODISPLAZIA COLONULUI

Apare în general la persoane cu vârsta peste 60 de ani și se manifestă cu ectazii vasculare, de obicei la nivelul colonului drept; reprezintă aproximativ 40% dintre cazurile de hemoragie GI inferioară, recurentă sau cronică. Se poate asocia cu stenoza aortică. Diagnosticul se bazează pe arteriografie (vase dilatate, sinuoase, cu pereţi subţiri) sau pe colonoscopie (vase ramificate sub formă de stea, multiple). Colonoscopia permite tratamentul prin electro- sau lasercoagulare, ligatură în bandă, embolizare arteriografică sau, dacă este necesar, hemicolectomie dreaptă (Cap. 47).

AFECȚIUNI ANORECTALE

HEMOROIZII

Sunt produși de creșterea presiunii hidrostatice în plexul venos hemoroidal (sarcină, efort de defecație). Pot fi externi, interni, trombozați, acuți (prolaps sau strangulare) sau sângeranzi. Durerea se tratează prin administrarea de substanțe care înmoaie scaunul (extract de psyllium, dioctil de sodium sulfosuccinat 100-200 mg/zi), băi de șezut – 1-4 pe zi, comprese cu hamamelis (*Hamamelis virginiana* sau alun vrăjit), analgezice dacă este necesar. În cazurile severe sau recurente, se recomandă hemoroidectomia.

FISURILE ANALE

Tratamentul medical este la fel ca pentru hemoroizi. Relaxarea canalului anal cu unguent cu nitroglicerină (0,2%) aplicat de trei ori pe zi sau toxină botulinică tip A, maximum 20 U injectate în sfincterul intern, de o parte și de alta a fisurii. Sfincterotomia anală internă se recomandă în cazurile refractare la tratament.

PRURITUL ANAL

Adeseori, cauza este neclară; poate fi cauzat de igiena precară, infestații fungice sau parazitare. Tratamentul constă în igienă riguroasă după defecație, glucocorticoizi topici, antifungice dacă este necesar.

CONDILOAMELE ANALE (NEGII GENITALI)

Sunt cauzate de papillomavirusul transmis pe cale sexuală. Tratamentul constă în aplicarea cu multă atenție de azot lichid sau podifilotoxină. Intralezional, se poate aplica interferon α. Au tendința să recidiveze. Pot fi prevenite prin vaccinul anti-HPV.

Pentru mai multe informații, vezi Owyang C.: Irritable Bowel Syndrome, cap. 296, p. 2496; Gearhart S. L.: Diverticular Disease and Common Anorectal Disorders, cap. 297, p. 2502; și Gearhart S. L.: Mesenteric Vascular Insufficiency, cap. 298, p. 2510, în HPIM-18.

CAPITOLUL 161

Colelitiaza, colecistita și colangita

COLELITIAZA

Există două tipuri de calculi biliari: de colesterol şi pigmentari. Calculii colesterolici conţin > 50% colesterol monohidrat. Calculii biliari conţin < 20% colesterol, fiind compuşi în principal din bilirubinat de calciu. În SUA, 80% dintre calculi sunt de natură colesterolică, iar 20% sunt pigmentari.

EPIDEMIOLOGIE

În SUA, sunt înregistrate un milion de noi cazuri de colelitiază pe an. Factorii predispozanţi sunt: demografici/genetici (prevalenţă crescută la indienii nord-americani), obezitatea, scăderea în greutate, hormonii sexuali feminini, vârsta, bolile ileale, graviditatea, hiperlipidemia tip IV şi ciroza.

SIMPTOME ȘI SEMNE

Mulţi calculi biliari sunt „silenţioşi", adică nu determină simptome. Acestea se manifestă când apare inflamaţie sau obstrucţia canalului cistic sau a canalului biliar comun. Simptomele majore sunt: (1) colica biliară – durere severă în hipocondrul drept sau în epigastru, durere care se declanşează brusc; adeseori apare la 30-90 de minute după o masă, durează câteva ore şi ocazional iradiază în scapula dreaptă sau în spate; (2) greaţă şi vărsături. Examenul fizic poate fi normal sau poate evidenţia sensibilitate în hipocondrul drept sau în epigastru.

EXAMENE DE LABORATOR

Ocazional apare o creştere uşoară şi tranzitorie a nivelului bilirubinei [< 85 μmol/L (< 0,5 mg/dL] care însoţeşte colica biliară.

TESTE IMAGISTICE

Doar 10% dintre calculii colesterolici sunt radioopaci. Ecografia este cel mai bun test diagnostic. Colecistograma orală a fost înlocuită de ecografie, dar se mai foloseşte pentru evaluarea canalului cistic şi a contractilităţii veziculei biliare (Tabelul 161-1).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Include: boala peptică ulceroasă, boala de reflux gastroesofagian, sindromul de colon iritabil şi hepatita.

COMPLICAȚII

Complicaţiile colelitiazei sunt: colecistita, pancreatita şi colangita.

TRATAMENT **Colelitiaza**

În cazul pacienţilor asimptomatici, riscul de apariţie a complicaţiilor care să necesite intervenţie chirurgicală este foarte redus. Colecistectomia electivă trebuie rezervată pentru: (1) pacienţii simptomatici (colică biliară în pofida unei diete sărace în grăsimi), (2) pacienţii care prezintă o complicaţie anterioară determinat de colelitiază (vezi mai jos) şi (3) prezenţa unei afecţiuni subiacente care să predispună pacientul la un risc crescut al complicaţiilor

TABELUL 161-1 EVALUAREA DIAGNOSTICĂ A VEZICULEI BILIARE

Avantaje diagnostice	Limite diagnostice
Ecografia hepato-biliară	
Rapidă	Prezența gazelor intestinale
Investigare simultană a VB, a ficatului, a canalelor biliare, a pancreasului	Obezitate masivă Ascită
Identificare precisă a canalelor biliare dilatate	Investigație recentă cu bariu
Nu este limitată de prezența icterului sau de sarcină	Obstrucția parțială a canalului biliar
Permite ghidarea biopsiei pe ac	Vizualizare slabă a căilor biliare distale
Tomografia computerizată	
Investigare simultană a VB, a ficatului, a canalelor biliare, a pancreasului	Cașexie extremă Artefacte de mișcare
Identificare precisă a canalelor biliare dilatate, a maselor	Ileus Obstrucția parțială a canalului biliar
Nu este limitată de prezența icterului, a gazelor intestinale, a ascitei sau a obezității	
Imagini cu rezoluție înaltă	
Permite ghidarea biopsiei pe ac	
Rezonanță magnetică cu colangiopancreatografie	
Procedură utilă pentru vizualizarea ductelor biliare și pancreatice	Nu se poate interveni terapeutic
Are sensibilitate foarte bună pentru dilatația canalului biliar, stricturile biliar și anomaliile intraductale	Costisitoare
Poate identifica dilatația sau strictura canalului pancreatic, stenoza de canal pancreatic și pancreas divisum.	
Colangiopancreatografia endoscopică retrograd	
Pancreatografie simultană	Obstrucție gastroduodenală
Foarte bună vizualizare a căilor biliare distale	Anastomoză biliaro-enterică Roux-în-Y?
Citologie biliară sau pancreatică	
Sfincterotomie endoscopică și extragerea calculului	
Manometrie biliară	
Colangiogramă transhepatică percutanată	
Foarte eficientă când canalele biliare sunt dilatate	Canale nedilatate sau sclerozate
Foarte bună vizualizare a căilor biliare proximale	
Culturi/examen citologic din bilă	
Drenaj transhepatic percutanat	
Ecografie endoscopică	
Cea mai sensibilă metodă pentru detectarea calculilor ampulari	

Notă: VB, veziculă biliară.

biliare (vezicula biliară calcificată sau de porţelan). Pacienţii cu calculi biliari > 3 cm sau cei care au dezvoltat calculi pe un colecist malformat congenital pot fi, de asemenea, candidaţi pentru intervenţia chirurgicală. Colecistectomia laparoscopică este minim invazivă, fiind procedura de elecţie în cazul celor mai mulţi pacienţi care necesită colecistectomie electivă. Medicamentele pentru dizolvarea calculilor biliari (acidul ursodeoxicolic) dizolvă parţial sau complet calculii radiotransparenţi de mici dimensiuni la 50% dintre pacienţii selecţionaţi pe o perioadă de 6-24 de luni. Frecvenţa recurenţelor şi eficacitatea mare a chirurgiei laparoscopice au redus mult rolul terpiei orale de dizolvare a calculilor la pacienţii care nu sunt candidaţi pentru colecistectomia electivă.

COLECISTITA ACUTĂ

Este inflamaţia acută a veziculei biliare, cauzată de obicei de obstrucţia canalului cistic de un calcul. Răspunsul inflamator poate fi evocat de trei factori: (1) inflamaţia mecanică produsă prin creşterea presiunii intraluminale, (2) inflamaţia chimică produsă de eliberarea de lizolecitină şi (3) inflamaţia bacteriană, care poate avea un rol la 50-85% dintre pacienţii cu colecistită acută.

ETIOLOGIE

În 90% dintre cazuri se decelează calculi, dar la un număr redus (10%), nu se depistează. Un risc crescut pentru dezvoltarea colecistitei acalculoase se asociază cu o serie de boli acute (arsuri, traumatisme, intervenţii chirurgicale majore), cu înfometarea, alimentaţia în exces care duce la stază biliară, vasculitele, carcinomul de veziculă biliară sau canal biliar comun, unele infecţii ale veziculei biliare (*Leptospira, Streptococcus, Salmonella* sau *Vibrio cholerae*), dar, la peste 50% dintre cazuri, nu s-a putut depista etiologia.

SIMPTOME ŞI SEMNE

Semnele şi simptomele caracteristice pentru colecistita acută sunt: (1) colică biliară (durere în hipocondrul drept sau epigastrică) care se agravează progresiv, (2) greaţă, vărsături, anorexie şi (3) febră. Examinarea fizică evidenţiază în mod tipic sensibilitate în hipocondrul drept; la 20% dintre pacienţi, se palpează o masă în hipocondrul drept. Semnul lui Murphy este prezent atunci când inspiraţia profundă sau tusea, în timpul palpării hipocondrului drept, determină accentuarea durerii sau oprirea respiraţiei.

EXAMENE DE LABORATOR

Examenele de laborator evidenţiază: leucocitoză uşoară; de asemenea, nivelurile bilirubinei serice, ale fosfatazei alcaline şi ale AST pot fi uşor crescute.

TESTE IMAGISTICE

Ecografia se foloseşte pentru a demonstra prezenţa calculilor biliari şi ocazional a unei mase flegmonoase în jurul veziculei biliare. Scintigrafia radioizotopică (HIDA, DIDA, DISIDA etc.) poate identifica obstrucţia canalului cistic.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial include: pancreatita, apendicita, pielonefrita, ulcerul gastroduodenal, hepatita şi abcesul hepatic.

COMPLICAŢII

Acestea sunt: empiemul, hidropsul, cangrena, perforaţia, fistulizarea, ileus biliar, vezicula de porţelan,

TRATAMENT Colecistita acută

Se suprimă aportul alimentar pe cale orală, se iniţiază aspiraţia nazo-gastrică, fluide şi electroliţi i.v., analgezice (meperidină sau AINS) şi antibiotic (ureidopeniciline, ampicilină/sulbactam, ciprofloxacină, cefalosporine de generaţia a treia; dacă se suspicionează o colecistită emfizematoasă sau cangrenoasă, trebuie să se administreze antibiotice active pe anaerobi; imipenemul/meropenemul sunt active împotriva bacteriilor care cauzează colecistita ascendentă, dar trebuie rezervate pentru infecţiile mai grave în care alte antibiotic nu au efect). Simptomele acute sunt ameliorate la 70% dintre pacienţi. Stabilirea momentului optim pentru intervenţia chirurgicală depinde de stabilizarea pacientului şi trebuie efectuată cât mai curând posibil. Colecistectomia de urgenţă se efectuează la majoritatea pacienţilor la care este suspectată sau confirmată o complicaţie a colecistitei. Intervenţia chirurgicală tardivă este rezervată pacienţilor cu risc înalt pentru intervenţie chirurgicală de urgenţă sau celor la care diagnosticul nu este sigur.

COLECISTITA CRONICĂ

ETIOLOGIE

Inflamaţia cronică a peretelui veziculei biliare, aproape întotdeauna asociată cu prezenţa calculilor; este rezultatul atacurilor repetate de colecistită acută/subacută sau a iritaţiei mecanice persistente a peretelui veziculei biliare.

SIMPTOME ŞI SEMNE

Colecistitele cronice pot fi asimptomatice ani de zile, pot evolua către o colecistopatie simptomatică sau către o colecistită acută, sau pot prezenta complicaţii.

EXAMENE DE LABORATOR

De obicei, testele de laborator sunt normale.

TESTE DE IMAGISTICĂ

Ecografia este de preferat; de obicei, evidenţiază calculi într-o veziculă biliară contractată (Tabelul 161-1).

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu: ulcerul gastroduodenal, esofagita, sindromul de colon iritabil.

TRATAMENT Colecistita cronică

Dacă pacientul prezintă simptome, se recomandă intervenţie chirurgicală.

COLEDOCOLITIAZA/COLANGITA

ETIOLOGIE

Trecerea calculilor din vezicula biliară în calea biliară principală (CBP) se întâlneşte la aproximativ 10-15% dintre pacienţi cu colelitiază; incidenţa creşte odată cu vârsta. Calculii ductali nedecelaţi nu sunt extraşi la aproximativ 1-5% dintre pacienţii colecistectomizaţi.

SIMPTOME ŞI SEMNE

Coledocolitiaza poate apărea ca manifestare accidentală, colică biliară, icter obstructiv, colangită sau pancreatită. Se caracterizează prin triada Charcot: febră, durere în hipocondrul drept şi icter.

EXAMENE DE LABORATOR

Examenele de laborator evidenţiază creşterea nivelului bilirubinei serice, al fosfatazei alcaline şi al aminotransferazelor. Leucocitoza însoţeşte uneori colangita; hemoculturile sunt de obicei pozitive. La 15% dintre pacienţi, nivelul amilazei este crescut.

TESTE DE IMAGISTICĂ

Diagnosticul se bazează pe colangiografie fie preoperator, prin colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP), fie intraoperator în momentul colecistectomiei. Ecografia poate arăta canale biliare dilatate, dar nu şi calculii din canalul biliar comun (Tabelul 161-1).

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial trebuie să includă: colecistita acută, colica renală, pancreatita, perforaţia unui viscer abdominal.

COMPLICAŢII

Acestea sunt: colangita, icterul obstructiv, pancreatita indusă de calculi biliari şi ciroza biliară secundară.

TRATAMENT Coledocolitiaza/colangita

Utilizarea largă a colecistectomiei laparoscopice şi a ERCP a scăzut necesitatea coledocolitotomiei şi a drenajului pe tub în T a căilor biliare. Când se suspicionează prezenţa calculilor biliari în canalul biliar comun înainte de colecistectomia laparoscopică, abordarea de elecţie este ERCP preoperator cu papilotomie endoscopică şi extracţia calculilor. Prezenţa calculilor biliari în canalul biliar comun trebuie suspicionată la un pacient cu (1) istoric de icter sau pancretită, (2) teste funcţionale hepatice (TFH) anormale şi (3) dovezi ecografice de canal biliar comun dilatat sau calculi în acest canal. Tratamentul colangitei este identic cu cel al colecistitei acute; repausul alimentar, hidratarea, analgezia şi antibioticele sunt cele mai importante. Calculii trebuie extraşi chirurgical sau endoscopic.

COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMARĂ

Colangita sclerozantă primară este un proces inflamator, sclerozant şi obstructiv care afectează canalele biliare.

ETIOLOGIE

Această afecţiune se poate asocia cu: boala inflamatorie intestinală (75 % dintre cazuri – în special cu colita ulcerativă), SIDA şi rareori cu fibroza retroperitoneală.

SIMPTOME ŞI SEMNE

Pacienţii cu colangită sclerozantă primitivă prezintă: prurit, dureri în hipocondrul drept, febră, scădere în greutate şi stare generală alterată. 44% dintre pacienţi pot fi asimptomatici la momentul diagnosticării. Poate evolua către ciroză cu hipertensiune portală.

EXAMENE DE LABORATOR

Examenele de laborator arată de obicei colestază (creşterea nivelului seric al bilirubinei şi al fosfatazei alcaline).

RADIOLOGIE/ENDOSCOPIE

Colangiografia transhepatică sau endoscopică evidențiază stenoza și dilatația căilor biliare intra- și extrahepatice.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial trebuie să includă: colangiocarcinomul, boala Caroli (dilatație chistică a canalelor biliare), infestația cu *Fasciola hepatica*, echinococoza și ascaridiaza.

TRATAMENT — **Colangita sclerozantă primară**

Nu există un tratament absolut eficient. Colangita trebuie tratată cum s-a subliniat mai sus. Terapia cu colestiramină poate controla pruritul. Suplimentarea calciului și a vitaminei D poate fi folositoare în prevenirea reducerii masei ososase. Glucocorticoizii, metotrexatul și ciclosporina nu și-au demonstrat eficacitatea. Acidul ursodeoxicolic îmbunătățește testele hepatice, dar se pare că nu influențează rata de supraviețuire. Tratamentul chirurgical al obstrucției biliare poate fi recomandat, dar complicațiile sunt foarte frecvente. Transplantul hepatic trebuie luat în considerare la pacienții cu ciroză în ultimul stadiu. Supraviețuirea medie este de 9-12 ani după stabilirea diagnosticului, vârsta, nivelul bilirubinei, stadiul histologic și splenomegalia fiind factori predictivi pentru supraviețuire.

Pentru mai multe informații, vezi Greenberger N. J., Paumgartner G.: Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts, cap. 311, p. 2615, în HPIM-18.

CAPITOLUL 162
Pancreatita

PANCREATITA ACUTĂ

Spectrul patologic al pancreatitei acute variază de la pancreatita interstițială, care este de obicei o afecțiune ușoară și autolimitată, până la pancreatita necrotizantă în care gradul de necroză pancreatică se corelează cu severitatea atacului și a manifestărilor sistemice.

ETIOLOGIE

Cele mai frecvente cauze sunt colelitiaza și alcoolul. Celelalte etiologii sunt listate în tabelul 162-1.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pot varia de la durere abdominală ușoară la șoc. Simptomele frecvente sunt: (1) durere constantă, sfredelitoare, situată medioepigastric, care iradiază în spate și devine mai intensă când pacientul se află în decubit dorsal; (2) grețuri și vărsături.

Examen fizic: (1) subfebrilitate, tahicardie, hipotensiune arterială, (2) noduli tegumentari eritematoși determinați de necroza țesutului gras subcutanat, (3)

TABELUL 162-1 CAUZELE PANCREATITEI ACUTE

Cauze frecvente
Calculi biliari (inclusiv microlitiază)
Ingestia de alcool (etilism acut sau cronic)
Hipertrigliceridemia
Complicații ale colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (ERCP), în special după manometrie biliară.
Traumatisme (în special cele abdominale directe)
Postoperator (după intervenții abdominale și neabdominale)
Medicamente (azotioprină, 6-mercaptopurină, sulfonamide, estrogeni, tetracicline, acid valproic, medicamente anti-HIV)
Disfuncția sfincterului Oddi
Cauze mai puțin frecvente
Cauze vasculare și vasculite (ischemia-hipoperfuzia după intervenții chirurgicale pe cord)
Boli ale țesutului conjunctiv și purpura trombocitopenică trombotică (PTT)
Cancerul de pancreas
Hipercalcemia
Diverticul periampular
Pancreas septat
Pancreatită ereditară
Fibroză chistică
Insuficiență renală
Cauze rare
Infecții (oreion, virusuri coxsackie, citomegalovirus, echovirus) și infestații parazitare.
Autoimune (de exemplu, sindromul Sjögren)
Cauze de luat în considerare la pacienții cu pancreatită acută recurentă fără o cauză evidentă
Afectare ocultă a tractului biliar sau a canalelor pancreatice (în special microlitiază, sediment)
Medicamente
Hipertrigliceridemie
Pancreas septat
Cancer de pancreas
Disfuncția sfincterului Oddi
Fibroza chistică
Idiopatic

raluri bazale, revărsate pleurale (localizate mai ales pe partea stângă), (4) sensibilitatea abdominală şi rigiditate musculară, zgomote intestinale diminuate, masă palpabilă în abdomenul superior, (5) semnul Cullen: coloraţie discretă albastră în zona periombilicală secundară hemiperitoneului, (6) semnul Turner: coloraţie roşie-purpurie-albastră sau verde-maro a flancurilor, care reflectă metabolizarea tisulară a hemoglobinei.

EXAMENE DE LABORATOR

1. *Amilază serică*: valori foarte crescute (> 3 x normal) stabilesc diagnosticul dacă se exclude afectarea glandelor salivare şi perforaţia/infarctul intestinal. Totuşi, un nivel normal al amilazei serice nu exclude diagnosticul de pancreatită acută şi se pare că nu există o corelaţie strictă între severitatea pancreatitei şi nivelul amilazei serice. După 48-72 de ore, nivelul amilazei totale tinde să se normalizeze.
2. *Raportul dintre clearence-ul urinar al amilazei şi cel al creatininei*: nu este mai sensibil sau mai specific decât nivelul seric al amilazei.
3. *Activitatea lipazei serice* creşte paralel cu cea a amilazei, iar determinarea ambelor enzime creşte eficacitatea diagnostică.
4. *Alte teste*: *hipocalcemia* apare la aproximativ 25% dintre pacienţi. *Leucocitoza* (15 000-20 000/μL) apare frecvent. *Hipertrigliceridemia* apare în 15-20% dintre cazuri, nivelul amilazei serice la aceşti pacienţi fiind deseori, în mod fals, normal. *Hiperglicemia* este frecventă. *Bilirubina serică*, *fosfataza alcalină* şi *aspartam aminotransferaza* pot fi crescute tranzitor. *Hipoalbuminemia* şi creşterea marcată a nivelului lactic al *dehidrogenazei serice* (LDH) se asociază cu creşterea ratei mortalităţii. *Hipoxemia* este prezentă la 25% dintre pacienţi, pH-ul arterial < 7,32 poate determina creşterea falsă a amilazei serice.

TESTE IMAGISTICE

1. *Radiografia abdominală* este modificată la 30-50% dintre pacienţi, dar nu este specifică pentru pancreatită. Caracteristici sunt: ileus total sau parţial („ansă santinelă“) şi semnul „colonului amputat“, care rezultă prin distensia izolată a colonului transvers. Este utilă pentru excluderea altor diagnostice, în special perforaţia viscerală.
2. *Ecografia* nu vizualizează uneori pancreasul din cauza suprapunerii gazelor intestinale, dar poate detecta calculii biliari, pseudochisturile, masele tumorale, edemul sau dilataţia pancreasului.
3. *CT* poate confirma suspiciunea clinică de pancreatită acută. De asemenea, este utilă pentru aprecierea gravităţii pancreatitei acute prin indicele de severitate CT (CTSI – vezi Tabelul 313-3, p. 2637, HPIM-18), a morbidităţii şi mortalităţii, precum şi pentru evaluarea complicaţiilor pancreatitei acute.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Trebuie să includă: perforaţia intestinală (în special a unui ulcer), colecistita, ocluzia intestinală acută, ischemia mezenterică, colica renală, ischemia miocardică, disecţia de aortă, boli de ţesut conjunctiv, pneumonia şi citoacidoza diabetică.

TRATAMENT — Pancreatita acută

La majoritatea pacienţilor (90%) boala se remite spontan, în 3-7 zile. Tratamentul convenţional include: (1) analgezice, de tipul meperidinei, (2) fluide i.v. şi substanţe coloidale şi (3) oprirea oricărui aport alimentar.

Beneficiile profilaxiei cu antibiotice în pancreatita acută necrotizantă sunt controversate. Recomandarea curentă este folosirea unui antibiotic ca imipenem – cilstatin, 500 mg x 3/zi timp de 2 săptămâni. Cimetidina (sau medicamentele înrudite), blocantele H_2, inhibitorii de protează, glucocorticoizii, aspirația nazo-gastrică, glucagonul, lavajul peritoneal și medicația anticolinergică nu și-au dovedit eficacitatea. Trebuie eliminați factorii precipitanți (alcoolul, medicamentele). În pancreatita ușoară sau moderată, se recomandă o dietă lichidiană după 3-6 zile de la debut. Pacienții cu pancreatită severă secundară litiazei biliare pot prezenta ameliorări semnificative dacă se practică papilotomia în primele 72 de ore de la debut.

COMPLICAȚII

Este importantă identificarea pacienților cu pancreatită acută care au risc crescut de deces. Factorii de risc și markerii pancreatitei acute grave sunt listați în Tabelul 162-2. Pancreatita fulminantă necesită suport lichidian agresiv și tratament atent urmărit. Rata mortalității este crescută, fiind determinată de infecții.

TABELUL 162-2 PANCREATITA ACUTĂ GRAVĂ

Factori de risc pentru severitate
• Vârsta > 60 de ani
• Obezitate, IMC > 30
• Alte boli asociate
Markeri de severitate pentru primele 24 de ore
• SIRS [temperatură > 38°C sau < 36°C (> 100,4°F sau 96,8°F), puls > 90 bătăi pe minut, tahipnee (24 resp/min, leucocitoză > 12 000]
• Hemoconcentrație (Ht > 44%)
• BISAP
– uree în sânge > 22 mg%
– afectarea statusului mintal
– SIRS: 2/4 prezent
– vârsta > 60 de ani
– revărsat pleural
• Insuficiență organică
– cardiovasculară: presiunea arterială sistolică < 90 mmHg, frecvența cardiacă > 130 bătăi/min
– pulmonară: PaO_2 < 60 mmHg
– creatinină serică: > 2,0 mg%
Markeri ai severității pe timpul spitalizării
• Insuficiență organică persistentă
• Necroză pancreatică
• Infecție nosocomială

Abrevieri: IMC, indice de masă corporală, Ht, hematocrit; SIRS, sindrom de răspuns inflamator sistemic; BISAP, indice de severitate a pancreatitei acute la patul bolnavului

Complicații sistemice

Șoc, sângerare Gi, obstrucția canalului biliar comun, ileus, infarct sau ruptură de splină, coagulare intravasculară diseminată, necroza grăsimii subcutanate, sindromul de detresă respiratorie acută, revărsat pleural, insuficiență renală acută, pierderea bruscă a vederii.

Complicații locale

1. Necroza pancreatică sterilă sau infectată – la 40-60% dintre pacienți, necroza se poate infecta secundar, de obicei în 7-14 zile după debutul pancreatitei. Cele mai frecvente microorganisme sunt bacteriile Gram-negative de origine alimentară, dar frecvența infestațiilor intraabdominale cu *Candida* a crescut foarte mult. Necroza poate fi vizualizată prin CT dinamică cu substanță de contrast, cu diagnosticarea infecției prin aspirație pe ac CT-ghidată. La pacienții cu pancreatită necrotică acută, trebuie luată în considerare lapartomia cu prelevare de material necrotic și drenaj adecvat, dacă starea pacientului continuă să se deterioreze în pofida tratamentului convențional. Suprainfecția necrozei pancreatice necesită debridare chirurgicală agresivă și antibioterapie.
2. Pseudochisturile pancreatice apar la 15% dintre cazuri, în 1-4 săptămâni după debutul pancreatitei. Acuza principală este durerea abdominală, poate fi prezentă la palpare o masă în partea superioară a abdomenului. Pot fi detectate prin ecografie sau CT abdominală. La pacienții care sunt stabili și nu au complicații, se recomandă tratament conservator; pseudochisturile cu un diametru > 5 cm și care persistă mai mult de 6 săptămâni sunt de luat în considerare pentru drenaj. Pacienții cu pseudochist în creștere, care este complicat prin hemoragie, ruptură sau abces necesită intervenție chirurgicală.
3. Abcesul pancreatic – colecție lichidiană purulentă, care evoluează timp de 4-6 săptămâni. Se tratează chirurgical sau, în anumite cazuri, prin drenaj percutant.
4. Ascita și revărsatele pleurale de cauză pancreatică sunt de obicei cauzate de ruperea canalului pancreatic comun. Tratamentul presupune aspirație nazogastrică și alimentație parenterală timp de 2-3 săptămâni. Dacă ascita continuă să se refacă după 2-3 săptămâni de tratament medical, pacientul trebuie operat pe baza pancreatografiei.

PANCREATITA CRONICĂ

Pancreatita cronică apare ca episoade recurente de inflamație acută a unui pancreas afectat anterior sau ca o afectare cronică, cu durere persistentă sau malabsorbție.

ETIOLOGIE

La adulții din Statele Unite, alcoolismul reprezintă cauza cea mai frecventă de insuficiență pancreatică exocrină; la 25% dintre adulți, etiologia este necunoscută. În Tabelul 162-3 sunt prezentate alte cauze de insuficiență pancreatică exocrină.

SIMPTOME ȘI SEMNE

Durerea este simptomul principal. Scăderea în greutate, steatoreea și alte semne și simptome sugestive de malabsorbție sunt comune în pancreatita cronică. Frecvent, examinarea fizică nu este semnificativă.

EXAMENE DE LABORATOR

Nu există un test de laborator specific pentru pancreatita cronică. Nivelurile serice ale amilazei și lipazei sunt de regulă normale. Bilirubina și fosfataza alcalină

TABELUL 162-3 PANCREATITA CRONICĂ ȘI INSUFICIENȚA PANCREATICĂ EXOCRINĂ: SISTEMUL DE CLASIFICARE TIGAR-O

Toxic-metabolică	**Autoimună**
Etilismul	Pancreatita cronică autoimună izolată
Etilismul	Pancreatita cronică autoimună asociată cu:
Hipercalcemia	sindromul Sjögren
Hipercalcemia	boală inflamatorie intestinală
Insuficiența renală cronică	ciroză biliară primară
Medicamente – abuzul de fenacetină	**Pancreatita acută recurentă și gravă**
Toxine – compuși organostanici (de exemplu, DBTC)	Postnecrotică (pancreatita acută severă)
	Pancreatita acută secundară
	Boală vasculară/ischemică
	Postiradiere
Idiopatică	
Debut timpuriu	
Debut tardiv	**Obstructivă**
Tropicală	Pancreas sepetat
Genetică	Afectarea sfincterului Oddi (controversată)
Pancreatita ereditară	Obstrucția canalului (de exemplu, tumoră)
Tripsinogen cationic	Chisturi duodenale preampulare
Mutații CFTR	Cicatrice posttraumatică a canalului pancreatic
Mutații SPINK 1	

Abrevieri: TIGAR-O, toxic-metabolic, idiopatic, genetic, autoimun, pancreatită acută severă și recurentă, obstructiv.

serice pot fi crescute. Steatoreea (concentrația grăsimilor în fecale ≥ 9,5%) apare tardiv în evoluție. Testul cu bentiromidă, un test simplu și eficient al funcției pancreasului exocrin, poate fi util. Testul excreției urinare de D-xiloză este de obicei normal. Afectarea toleranței de glucoză este prezent la 50% dintre pacienți. Testul de stimulare cu secretină este un test relativ sensibil pentru insuficiența pancreatică exocrină.

STUDII IMAGISTICE

Radiografia abdominală simplă arată prezența de calcificări pancreatice în 30-60% dintre cazuri. Ecografia și CT pot evidenția dilatația canalului pancreatic. ERCP și ecografia endoscopică (EUS) oferă informații despre ductul pancreatic comun și canalele de dimensiuni mai mici.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Este foarte important diagnosticul diferențial cu carcinomul pancreatic; pentru aceasta, poate fi necesară biopsia cu ghidaj radiografic.

TRATAMENT **Pancreatita cronică**

Tratamentul este direcţionat către durere şi malabsorbţie. Puseurile dureroase intermitente se tratează ca în pancreatita acută. Consumul de alcool şi mesele copioase, bogate în grăsimi, trebuie evitate. În cazurile cu durere severă, se pot administra narcotice (dar generează dependenţă). Pacienţii care nu sunt capabili să se hidrateze adecvat trebuie spitalizaţi, în timp ce cei cu simptome uşoare pot fi trataţi ambulator. Dacă există o stenoză pe canalul pancreatic, rezecţia locală poate ameliora durerea. De asemenea, pancreatectomia subtotală poate ameliora durerea, dar aceşti pacienţi vor dezvolta insuficienţă pancreatică exocrină sau diabet zaharat. Tratamentul malabsorbţiei se bazează pe o dietă săracă în grăsimi şi terapia substitutivă cu enzime pancreatice. Deoarece enzimele pancreatice sunt inactivate de acizii gastrici, medicamentele care scad producţia de acid (de exemplu, omeprazolul sau bicarbonatul de sodiu) le pot îmbunătăţi eficacitatea (dar nu trebuie să fie entero-solubile). Pentru a controla glicemia, poate fi necesar tratament cu insulină.

COMPLICAŢII

Malabsorbţia vitaminei B_{12} apare la 40% dintre pacienţii cu pancreatită cronică indusă de alcool şi la toţi cei cu fibroză chistică; toleranţă alterată la glucoză, retinopatie diabetică din cauza deficienţei de vitamină A şi/sau zinc. Sângerările Gi, icterul, revărsatele (pleurale, pericardice sau peritoneale), necroza grăsimii subcutanate şi durerea osoasă sunt complicaţii care apar ocazional. Riscul de carcinom pancreatic este crescut, iar dependenţa de narcotice este foarte frecventă.

Pentru mai multe informaţii, vezi Grunberger N. J., Conwell D. L., Banks P. A.: Approch to the Patient With Pancreatic Disease, cap. 312, p. 2629; Grunberger N. J., Conwell D. L., Wu B. U., Banks P. A.: Acute and Chronic Pancreatitis, cap. 313, p. 2634, în HPIM-18.

CAPITOLUL 163
Hepatite acute

HEPATITA VIRALĂ

Hepatita virală acută este o infecţie sistemică afectând predominant ficatul. Se caracterizează din punct de vedere clinic prin stare generală alterată, greaţă, vărsături, diaree şi stare subfebrilă, urmate de apariţia urinei închisă la culoare, icter şi hepatomegalie dureroasă; poate fi subclinică, diagnosticul fiind pus pe baza nivelurilor crescute de aspartat şi alanin aminotransferază (AST şi ALT). Hepatita B se poate asocia cu fenomenul complexelor imune (artrită, sindrom asemănător bolii serului, glomerulonefrită şi sindrom vasculitic asemănător poliartritei nodoase). Sindroame asemănătoare hepatitei pot fi cauzate nu numai de virusurile hepatotrofice (A, B, C, D, E), dar şi de alte virusuri (de exemplu, virusul Epstein-Barr, CMV, Coxsackies etc.), de alcool, medicamente, hipotensiune arterială şi ischemie, ca şi de boli ale tractului biliar (Tabelul 163-1).

TABELUL 163-1 VIRUSURILE HEPATICE

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Proprietăți virale					
mărime, nm	27	42	~ 55	~ 36	~ 32
acid nucleic	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
genom-lungime (Hb)	7,5	3,2	9,4	1,7	7,5
clasificare	Picornavirus	Hepadnavirus	Asemănător Flavivirusului	–	Asemănător Calcivirusului sau alfa-virusului
Incubație (zile)	15-45	30-180	15-160	21-140	14-63
Transmitere					
fecal-orală	+++	–	–	–	+++
percutantă	Rareori	+++	+++	+++	–
sexuală	?	++	neobișnuit	++	–
perinatală	–	+++	neobișnuit	+	–
Caracteristici clinice					
severitate	De obicei ușoară	Moderată	Ușoară	Poate fi severă	De obicei ușoară
evoluție către cronicizare	Nu	1-10%; 90% dintre nou-născuți	80-90%	Frecventă	Fără
purtători	Nu	Da	Da	Da	Nu
hepatită fulminantă	0,1%	1%	Rară	20% în suprainfecție	10-20% la gravide
carcinom hepato-celular	Nu	Da	Da	?	Nu
Profilaxie	Ig; vaccin	HBIg; vaccin	Fără	Fără (vaccin HBV la persoanele susceptibile	Fără

Notă: HAV, hepatită virală cu virus A; HBV, hepatită virală cu virus B; HCV, hepatită virală cu virus C; HDV, hepatită virală cu virus D; HEV, hepatită vitală cu virus E; Ig, imunoglobulinemie, ++, uneori, +++, frecvent; ?, posibil

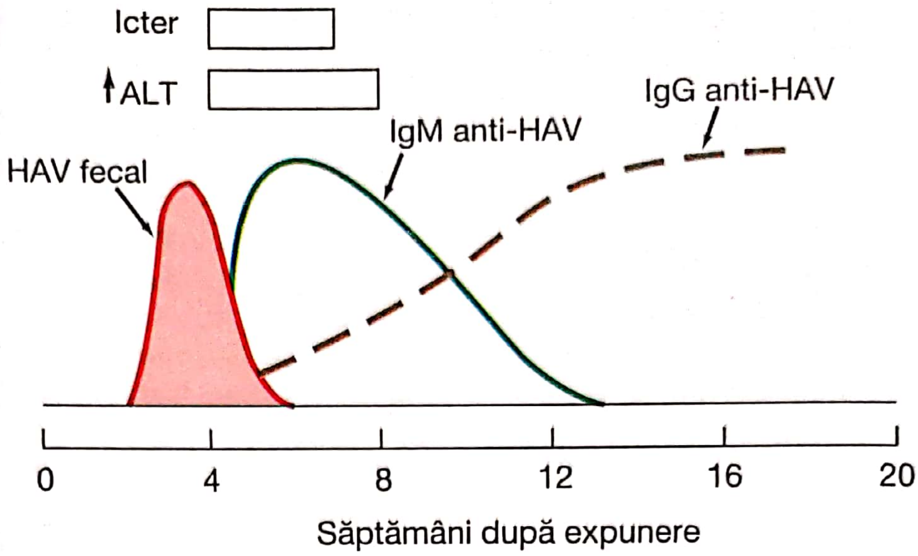


FIGURA 163-1 Schema caracteristicilor tipice clinice și de laborator în HAV

HEPATITA A

Este cauzată de un picornavirus (hepatovirus) de 27 nm, cu genom ARN monocatenar.

Evoluție clinică Vezi Fig. 163-1.

Prognostic

Recuperarea se produce în 6-12 luni, de obicei fără sechele clinice. O mică parte dintre pacienţii cu hepatită A prezintă una sau două recăderi clinice şi serologice. În unele cazuri, poate apărea colestază accentuată, sugerând obstrucţia biliară; rareori evoluează spre hepatită fulminantă, nu există purtători cronici.

Diagnostic

Se bazează pe evidenţierea creşterii nivelului seric al IgM-HAL în timpul fazei acute sau în prima parte a convalescenţei.

Epidemiologie

Transmiterea se face pe cale fecal-orală și este endemică în țările subdezvoltate. Marile epidemii au fost atribuite alimentelor și apei; focarele epidemiologice includ centrele de supraveghere cu program zilnic, azilele, etc.

Profilaxie

Profilaxia postexpunere: imunoglobulină 0,2 mL/kg i.m. în maximum 2 săptămâni după expunere, la persoanele ce vin în contact cu pacienţi având hepatită A la domiciliu sau în instituţii specializate (nu contacte întâmplătoare). Înainte de expunere: vaccin HAV inactivat 1 mL i.m. (doza depinde de vaccin) pentru adulţi şi jumătate de doză pentru copii, se repetă după 6-12 luni; se vaccinează persoanele care călătoresc în zone endemice, personalul militar, personalul din laboratoare, angajaţii din centrele de îngrijire zilnică, lucrătorii cu animalele şi pacienţii cu boală hepatică cronică (în special hepatita C).

HEPATITA B (HBV)

Virusul hepatitei B este un hepadnavirus de 42 nm. Caracteristicile HBV sunt: un antigen de suprafaţă ($AgHB_s$), un antigen de miez (*core*) al hepatitei B ($AgHB_c$), ADN-polimerază şi are genomuri parţial dublu catenar cu 3200 de nucleotide. Forma circulantă a $AgHB_c$ este HB_e, un marker al replicării virale şi al infectivităţii. Prezintă serotipuri multiple şi heterogenitate genetică.

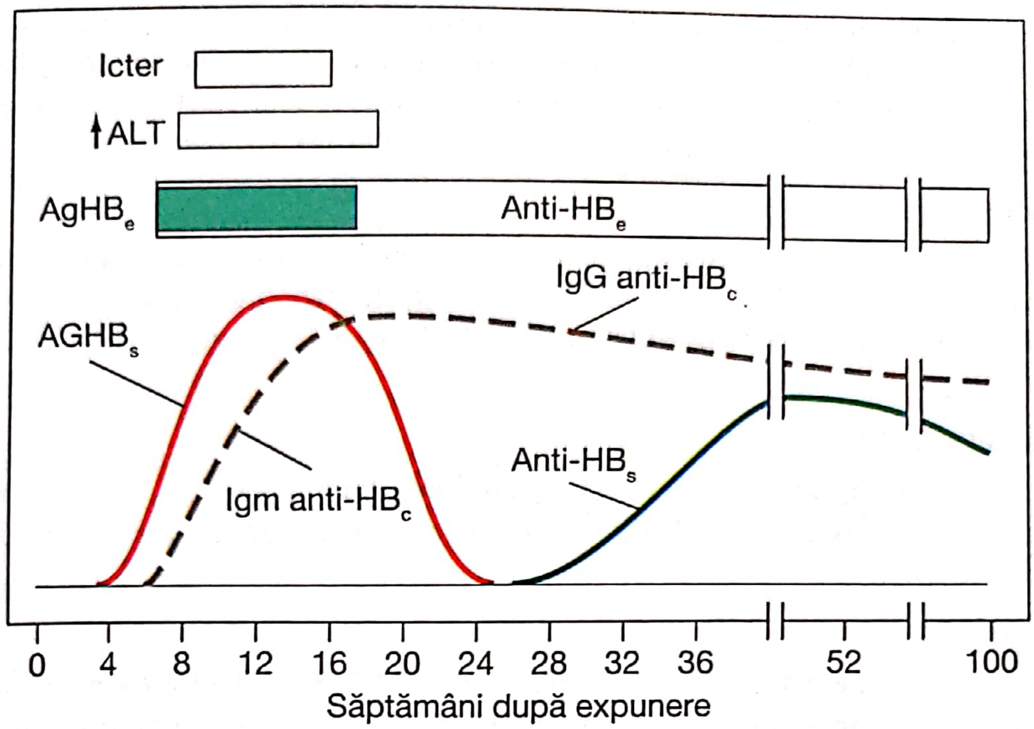


FIGURA 163-2 Schema caracteristicilor clinice și de laborator tipice pentru HBV.

Evoluție clinică Vezi Fig. 163-2.

Prognostic

Recuperare > 90%, hepatită fulminantă (< 1%), hepatită cronică sau stare de purtător (doar 1-2% dintre adulţii imuncompetenţi; crescută la nou-născuţi, vârstnici, persoane cu sistem imunitar afectat), ciroză şi carcinom hepatocelular (în special după infecţie cronică cu debut la vârsta de sugar sau copil mic) (Cap. 165). Reactivarea HBV a fost observată în caz de imunosupresie, în special cu rituximab.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe detectarea $AgHB_s$ în ser (infecţie acută sau cronică); IgM anti HB_c (indicator precoce anti HB_c al infecţiei acute sau recurente). Cel mai sensibil test este detectarea ADN-ului HBV în ser, dar acest test nu se efectuează de rutină.

Epidemiologie

Se transmite pe cale percutantă, sexuală sau perinatală. Este endemică în Africa sub-sahariană şi de Sud-Est, unde aproximativ 20% dintre indivizi contactează boala, de obicei, în primii ani de viață.

Profilaxie

Profilaxia postexpunere la o persoană nevaccinată: imunoglobuline specifice hepatitei B (HBIg) 0,06 mL/kg i.m. imediat după înțepătura cu acul de seringă până la 14 zile după expunere sexuală, în combinaţie cu vaccin pentru HBV. Pentru expunerea perinatală a copiilor născuţi de mame $AgHB_s$-pozitive, trebuie administrată HBIg 0,05 mL i.m. în coapsă, imediat după naştere, urmat de programul complet de vaccinare care să înceapă în primele 12 ore de viață. Profilaxia preexpunere: vaccin antihepatitic B recombinat i.m. (doza depinde de preparat, de vârsta persoanei şi dacă aceasta face dializă); se administrează la 0,1 şi 6 luni în muşchiul deltoid, nu în gluteus. Sunt vizate persoanele cu risc crescut (de exemplu, lucrători din domeniul medical, persoanele cu parteneri

sexuali multipli, consumatorii de droguri intravenoase, pacienţii care fac hemodializă, hemofilicii, persoanele care locuiesc împreună cu purtătorii de $AgHB_s$, precum şi partenerii sexuali ai acestora, persoane care călătoresc în zone endemice, copiii nevaccinaţi < 18 ani). În Statele Unite sunt vaccinaţi toţi copiii.

HEPATITA C (HCV)

Este produsă de un virus asemănător flavivirusurilor, cu un genom ARN format din > 9000 de nucleotide (similar virusului febrei galbene sau virusului febrei Dengue); heterogenitate genetică. Perioada de incubaţie este de 7-8 săptămâni.

Evoluţie clinică

De obicei, uşoară, caracterizată de creşterea fluctuantă a nivelurilor aminotransferazei serice; > 50% dintre cazuri se cronicizează, iar 20% evoluează spre ciroză.

Diagnostic

Se bazează pe detectarea anticorpilor anti-HVC în ser. Se foloseşte în mod curent a treia generaţie de teste imunologice care detectează anticorpii împotriva proteinelor nucleocapsidice, din regiunile NS3 şi NS5. Cel mai sensibil indicator al HCV este ARN HCV (Fig. 163-3).

Epidemiologie

Peste 90% dintre cazurile de hepatită acută asociate cu transfuziile de sânge sunt de tip C. 50% dintre cazurile raportate de hepatită C sunt legate de administrarea i.v. de droguri. Există date puţine în legătură cu transmiterea acestuia pe cale sexuală sau perinatală.

Profilaxie

Profilaxia se bazează pe: excluderea donatorilor de sânge plătiţi, testarea sângelui donat, testarea sângelui donat pentru anticorpi anti-HVC. Anticorpi anti-HVC detectaţi prin teste enzimatice în sângele donorilor care au nivelul ALT normal este adeseori fals pozitiv (30%); rezultatul trebuie confirmat prin evaluarea ARN HCV în ser.

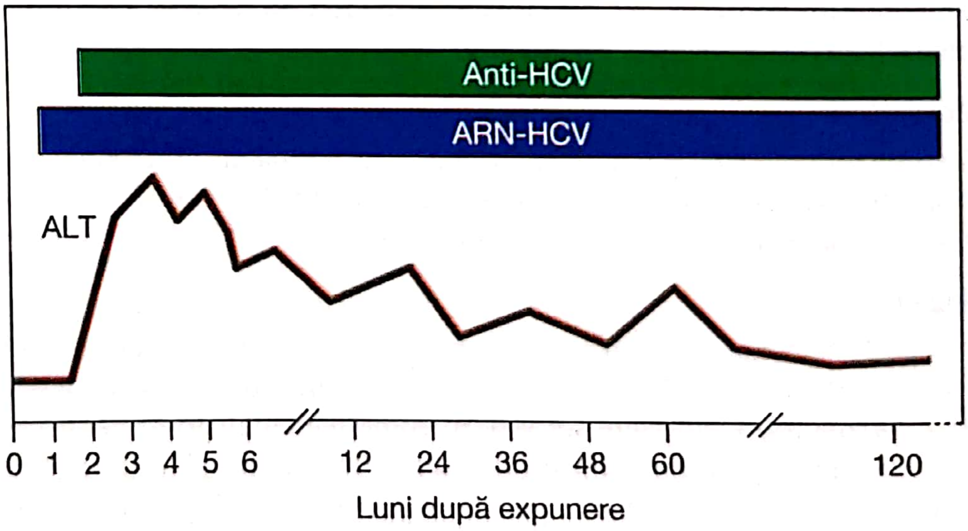


FIGURA 163-3 Schemă a caracteristicilor de laborator tipice în timpul hepatitei C acute evoluând către cronicizare. Apariţia ARN-ului HCV este primul eveniment detectabil care precede creşterea nivelului seric al alanin-aminotransferazei (ALT) şi apariţia de anticorpi anti-HCV.

HEPATITA D (HDV, AGENT DELTA)

Agentul hepatitic delta sau virusul hepatic D este un virus defect care necesită pentru replicare HBV; fie produce o coinfecţie cu HBV, fie suprainfecţie la un purtător cronic HBV. Creşte severitatea infecţiei HBV (accelerează evoluţia de la hepatită cronică la ciroză şi ocazional la hepatită acută fulminantă).

Diagnostic

Se bazează pe detectarea anticorpilor anti-HDV în ser (hepatita D acută – frecvent titru scăzut şi tranzitor); hepatita D cronică – în titru înalt, care se menţine.

Epidemiologie

În ţările mediteraneene, este endemică printre purtătorii HBV, boala fiind transmisă predominant pe cale nepercutantă). În zonele neendemice (de exemplu, nordul Europei, Statele Unite), HDV se transmite pe cale percutantă la purtătorii de AgHBs care utilizează droguri i.v. sau prin transfuzie de sânge la hemofilici şi, mai rar, la purtătorii de AgHBs homosexuali.

Profilaxie

Se bazează pe vaccinare antihepatită B (cu excepţia purtătorilor de $AgHB_s$).

HEPATITA E (HEV)

Este cauzată de un virus de 29-32 nm, care pare să fie legat de calcivirusuri. Se transmite pe cale enterică şi este responsabilă de epidemiile de hepatită transmise prin apă în India, o parte din Asia şi Africa, precum şi în America Centrală. Este o boală autolimitantă cu rata de mortalitate crescută (10-20%) la gravide.

TRATAMENT **Hepatita virală**

Activitatea fizică nu este interzisă; se recomandă o dietă bogată în calorii (adesea tolerată cel mai bine dimineaţa); în caz de vărsături abundente, se recomandă hidratare i.v., iar pentru prurit sever, colistiramină până la 4 g p.o. x 4/zi; sunt contraindicate medicamentele care se metabolizează la nivelul ficatului. Terapia cu glucocorticoizi nu are valoare în hepatita virală acută. În cazul insuficienţei hepatice fulminante şi a encefalopatiei de gradul III-IV, se recomandă transplantul hepatic, (În unele cazuri de HBV acută severă, lamivudina a fost eficientă. Majoritatea specialiştilor recomandă terapie antivirală pentru HBV acută severă (Cap. 164). Meta-analizele şi trialurile clinice de mici dimensiuni au arătat că tratamentul HVC acute cu interferon α este eficient prin reducerea ratei de cronicizare. Pe baza acestor date, mulţi specialişti susţin că hepatita acută C poate fi tratată pe o perioadă de 24 de ore cu cel mai bun tratament disponibil astăzi, utilizat în tratamentul hepatitei C cronice (Cap. 164).

HEPATITA TOXICĂ ŞI HEPATITA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

DEPENDENŢĂ DE DOZĂ (HEPATOXINE DIRECTE)

Debutul se produce în 48 de ore, are loc cu regularitate previzibilă; se caracterizează prin necroză perivenule hepatice terminale (de exemplu, tetraclorura de carbon, derivaţii de benzen, ciupercile otrăvitoare, acetominofenul) sau steatoză microveziculară (de exemplu, tetracicline, acid valproic).

REACȚII IDIOSINCRAZICE

Răspunsul nu este dependent de doză și poate avea loc în orice moment; afectează un număr redus dintre persoanele expuse și se poate asocia cu febră, erupții, artralgii, eozinofilie. În multe cazuri, mecanismele pot implica metaboliți toxici, posibil determinate genetic (de exemplu, izoniazida, halotanul, fenitoina, metildopa, carbazepina, diclofenacul, oxacilina, sulfonamidele).

TRATAMENT Hepatita toxică și hepatita indusă de medicamente

Include tratamentul de susținere ca în hepatita virală, eliminarea agentului suspectat, lavaj gastric și administrarea de cărbune activat sau colestiramină. Dacă este necesar, se face transplant hepatic. În intoxicația cu acetaminofen este disponibil un tratament specific cu compuși sulfhidril (de exemplu, N-acetilcisteină) care par să acționeze prin furnizarea de grupări sulfhidril care se leagă de metaboliții toxici sau prin stimularea sintezei glutationului hepatic. Tratamentul trebuie inițiat în maximum 8 ore de la ingestie, dar poate fi eficient chiar dacă se administrează la 24-36 de ore de la expunere.

INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ

Se caracterizează prin necroză hepatică masivă cu afectarea stării de conștiență care apare la maximum 8 săptămâni de la debutul îmbolnăvirii.

ETIOLOGIE

Etiologia include: infecții [virale: HAV, HBV, HCV (rar), HDV, HEV, bacteriene, rickettsii, parazitare], medicamente și toxine, ischemie (șoc), sindromul Budd-Chiari, hepatită cronică activă idiopatică, boala Wilson acută, sindroame cu steatoză microveziculară (sindromul Reye, ficatul gras acut de sarcină).

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice sunt: neuropsihice (delir, modificări de personalitate, stupor, comă), edem cerebral – sugerat prin tumefacție profuză, instabilitate hemodinamică, tahiaritmii, febră, papiledem, rigiditate de decerebrare (deși pot să lipsească), icter profund, tulburări de coagulare, sângerări, insuficiență renală, tulburări hidro-electrolitice, hipoglicemie, pancreatită acută, insuficiență cardiorespiratorie, infecții bacteriene și infestații fungice.

INDICATORI DE PROGNOSTIC GRAV

Indicatorii de prognostic grav sunt: vârsta < 10 ani sau > 40 de ani, anumite etiologii (de exemplu, halotan, hepatită C), durata icterului > 7 zile înainte de instalarea encefalopatiei, bilirubină serică > 300 μmol/L (> 18 mg/dL), comă (supraviețuire < 20%), reducerea rapidă a dimensiunilor ficatului, insuficiență respiratorie, prelungire marcată a TP, nivelul factorului V < 20%. În intoxicația cu acetaminofen, prognosticul grav este sugerat de pH-ul sanguin < 7,30, creatinina serică > 266 μmol/L (> 3 mg/dL), TP prelungit.

TRATAMENT Insuficiența hepatică acută

Adeseori este necesară intubarea orotraheală. Se monitorizează glucoza serică – i.v., D10 sau D20 dacă se impune. Pentru prevenirea hemoragiei GI, se administrează antagoniști ai receptorilor H_2 și antiacide (menținerea pH-ului gastric ≥ 3,5). În multe centre se monitorizează presiunea intracra

niană – este mult mai sensibilă decât CT în detectarea edemului cerebral. Eficienţa dexametazonei în tratamentul edemului cerebral este încă neclară; manitolul administrat i.v. pare să fie benefic. Transplantul de ficat trebuie luat în considerare la pacienţii cu encefalopatie gradul III-IV şi cu alţi indicatori de prognostic grav.

Pentru mai multe informaţii, vezi Dienstag J. L.: Acute Viral Hepatitis, cap. 304, p. 2537, şi Dienstag J. L.: Toxic and Drug-Induced Hepatitis, cap. 305, p. 2558, în HPIM-18.

CAPITOLUL 164

Hepatita cronică

Hepatita cronică cuprinde un grup de afecţiuni caracterizate printr-o reacţie inflamatorie hepatică cronică, care durează cel puţin 6 luni.

PREZENTARE GENERALĂ

ETIOLOGIE

Cauzele pot fi: hepatită virală B (HBV), hepatică virală C (HCV), hepatită virală D (HDV, agentul delta), medicamente (metildopa, nitrofurantoină, izoniazidă, dantrolen), hepatita autoimună, boala Wilson, hemocromatoza, deficitul de α_1-antitripsină.

CLASIFICARE HISTOLOGICĂ

Hepatita cronică poate fi clasificată în funcţie de grad şi în funcţie de stadiu. Gradul reprezintă aprecierea histologică a activităţii necrotice şi inflamatorii, şi se bazează pe examinarea biopsiei hepatice. Stadiul hepatitei cronice reflectă nivelul progresiei bolii şi se bazează pe gradul fibrozei (vezi tabelul 306-2, p. 2568, în HPIM-18).

MANIFESTĂRI CLINICE

Caracteristicile clinice variază foarte mult, de la creşterea asimptomatică a nivelului seric al aminotransferazelor până la hepatita acută manifestă, chiar hepatită fulminantă. Simptomele frecvente sunt: oboseală, stare generală alterată, anorexie, subfebrilitate; icterul apare în formă severă de boală. Unii pacienţi se prezintă la medic având complicaţii ale cirozei: ascită, sângerarea varicelor esofagiene, encefalopatie, coagulopatie şi hipersplenism. În HBV sau HCB cronică sau în hepatita autoimună por predomina manifestările extrahepatice.

HEPATITA CRONICĂ B

Riscul de cronicizare a unei hepatite acute B la persoanele imunocompetente este de 1-2%, dar este mai mare la gazdele imunocompromise. Spectrul caracteristicilor clinice variază: antigenemie asimptomatică, hepatită cronică, ciroză, cancer hepatocelular; faza timpurie se asociază adesea cu continuarea

simptomelor hepatitei, niveluri serice ale aminotransferazei, prezența în ser a $AgHB_e$ și a ADN-ului HBV; la unii pacienți, faza tardivă se poate asocia cu o ameliorare clinică și biochimică, dispariția $AgHB_e$ și a ADN-ului HBV, apariția anticorpilor anti-$AgHB_e$ în ser și integrarea ADN-ului HBV în genomul hepatocitului gazdă. În țările din bazinul Mării Mediterane, în Europa, ca și în Asia, s-a descris o variantă frecventă caracterizată prin ADN HBV ușor detectabil, dar fără $AgHB_e$ (anti-$AgHB_e$ reactiv). Majoritatea acestor cazuri sunt determinate de o mutație în regiunea pre-C a genomului HBV, care împiedică sinteza $AgHB_e$ (poate apărea pe parcursul evoluției infecției cronice cu virus B tip – sălbatic ca rezultat al presiunii imune și poate fi una dintre cauzele hepatitei fulminante tip B). Hepatita cronică B va determina în final ciroza în 25-40% dintre cazuri (în special la pacienții suprainfectați cu HDV sau cu mutații pre-C) și carcinom hepato-celular la majoritatea pacienților (în special când infecția cronică s-a instalat în copilărie).

MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE (HEPATITA MEDIATĂ DE COMPLEXE IMUNE)

Acestea includ: erupții, urticarie, artrită, vasculită asemănătoare poliartritei nodoase, polineuropatie, glomerulonefrită.

TRATAMENT Hepatita cronică B

Astăzi sunt aprobate șapte medicamente pentru tratamentul hepatitei cronice B: interferon α (IFN-α), interferon pegilat (PEG-IFN), lamivudină, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudină și tenofovir (vezi Tabelul 164-1). IFN-α a fost înlocuit cu PEG-IFN. În Tabelul 164-2 sunt listate recomandările pentru tratamentul HBV cronice.

HEPATITA CRONICĂ C

Hepatita C posttransfuzională și cea sporadică sunt urmate de cronicizare în aproximativ 50-70% dintre cazuri. Este o hepatită cronică relativ ușoară din punct de vedere clinic, cu creșteri modeste ale activității aminotransferazelor; hepatita cronică ușoară la biopsia hepatică. Manifestările extrahepatice includ: crioglobulinemia, porfiria cutanată tardivă, glomerulonefrita membrano.proliferativă și sialadenita limfocitară. Diagnosticul este confirmat prin detectarea anticorpilor anti-HVC în ser. Poate evolua către ciroză în ≥ 20% dintre cazuri după 20 de ani.

TRATAMENT Hepatita cronică C

Tratamentul trebuie luat în considerare la pacienții cu ARN HCV detectabil în ser și dovezi bioptice cel puțin de hepatită cronică moderată (fibroză portală sau punți de fibroză). Medicamentele utilizate în mod curent în tratamentul HCV, ca și dozajul și durata administrării, depind de genotipul HCV (vezi, Tabelele 164-3 și 164-4). La pacienții cu genotip 1, PEG IFN/ribavirină trebuie combinat cu un inhibitor de protează (boceprevir, telaprevir). Inhibitorii de protează nu se utilizează niciodată singuri din cauza dezvoltării rezistenței. Întrucât inhibitorii de protează HVC disponibili în prezent nu au fost studiați decât la pacienții cu genotip 1, utilizarea lor nu este recomandată (vezi Tabelul 164-3).

TABELUL 164-1 COMPARAȚIE ÎNTRE TRATAMENTUL CU INTERFERON PEGILAT (PEC IFN), LAMIVUDINĂ, ADEFOVIR, ENTECAVIR, TELBIVUDINĂ ȘI TENOFOVIR PENTRU HEPATITA CRONICĂ B[a]

Caracteristică	PEG IFN[b]	Lamivudină	Adefovir	Entecavir	Telbivudină	Tenofovir
Cale de administrare	Injecție subcutanată	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Durata tratamentului[c]	48-52 săptămâni	≥ 52 de săptămâni	≥ 48 de săptămâni	≥ 48 de săptămâni	≥ 52 de săptămâni	≥ 48 de săptămâni
Tolerabilitate	Slab tolerat	Bine tolerat	Bine tolerat, se recomandă monitorizarea creatininei	Bine tolerat	Bine tolerat	Bine tolerat, se recomandă monitorizarea creatininei
Seroconversia $AgHB_e$						
tratament 1 an	18-20%	16-21%	12%	21%	22%	21%
tratament > 1 an	NA	până la 50% 5 ani	43% 3 ani[d]	31% 2 ani 39% 3 ani	30% 2 ani	27% 2 ani
Reducerea ADN HBV log_{10}						
$AgHB_e$-reactiv	4,5	5,5	Mediană 3,5-5	6,9	6,4	6,2
$AgHB_e$-negativ	4,1	4,4-4,7	Mediană 3,5-3,9	5,0	5,2	4,6

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 164-1 COMPARAȚIE ÎNTRE TRATAMENTUL CU INTERFERON PEGILAT (PEC IFN), LAMIVUDINĂ, ADEFOVIR, ENTECAVIR, TELBIVUDINĂ ȘI TENOFOVIR PENTRU HEPATITA CRONICĂ B[a] (CONTINUARE)

Caracteristică	PEG IFN[b]	Lamivudină	Adefovir	Entecavir	Telbivudină	Tenofovir
PCR ADN HBV (< 300-400 copii/mL; < 1000 copii (mL pentru adenofovir și de un an $AgHB_e$-reactiv)						
$AgHB_e$-reactiv	10-25%	36-44%	13-21%	67% (91%/4 ani)	60%	76%
$AgHB_e$-negativ	63%	60-73%	48-77%	90%	88%	93%
Normalizarea ALT după un an						
$AgHB_e$-reactiv	39%	41-75%	48–61%	68%	77%	68%
$AgHB_e$-negativ	34-38%	62-79%	48–77%	78%	74%	76%
$AgHB_s$ dispărut după un an	3-4%	≤1%	0%	2%	<1%	3%
$AgHB_s$ dispărut după 2 ani	12% după 5 ani 1 an tratament	nu există date	5% la 5 ani	5%	nu există date	6%
Ameliorare din punct de vedere histologic (≥ 2 puncte reducere a HAI) la 1 an						
$AgHB_e$-reactiv	38% la 6 luni	49-62%	53-68%	72%	65%	74%
$AgHB_e$-negativ	48% la 6 luni	61-66%	64%	70%	67%	72%

Rezistență virală	Nu	15-30% la 1 an	Nu la 1 an	≤ 1% la 1 an[e]	Până la 5% la 1 an	0% la 1 an
		70% la 5 ani	29% la 5 ani	1,2% la 5 ani[e]	Până la 22% la 2 ani	0% la 3 ani
Costuri ($) pentru 1 an	Aproximativ 18 000	Aproximativ 2 500	Aproximativ 6 500	Aproximativ 8 700[f]	Aproximativ 6 000	Aproximativ 6 000

[a] În general, această comparație se bazează pe datele obținute în studiul clinic al fiecărui medicament testat individual versus placebo; deoarece, cu rare excepții, nu se bazează pe testarea head-to-head a acestor medicamente, avantajele și dezavantajele relative trebuie interpretate cu precauție.
[b] Deși tratamentul standard cu IFN-α, administrat zilnic sau de trei ori pe săptămână, este aprobat ca terapie pentru hepatita cronică B, el a fost înlocuit cu PEG IFN, care se administrează o dată pe săptămână și este mult mai eficient. IFN standard nu este mai avantajos ca PEG-IFN.
[c] Durata tratamentului în trialurile clinice; utilizarea în practica clinică poate varia.
[d] Din cauza unei erori de randomizare generate de computer, care a dus la administrări greșite de medicamente versus placebo în al doilea an de studiu clinic al tratamentului, frecvența seroconversiei $AgHB_e$ după primul an este o estimare (analiza Kaplan-Meyer) bazată pe un subgrup mic în care adenofovirul a fost administrat corect.
[e] 7% în timpul unui an de tratament (43% la 4 ani) la pacienții rezistenți la lamivudină.
[f] Aproximativ 17 400 pentru pacienții rezistenți la lamivudină.
Abrevieri: ALT, alaninaminotransferază; HAI, index de activitate histologică; $AgHB_e$, antigenul e al virusului hepatic B; $AgHB_s$, antigenul de suprafață al hepatitei B; AgHB, hepatită cu virus B; PEG IFN, interferon pegylat; PCR, reacție de polimerizare în lanț.

TABELUL 164-2 RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE B[a]

Status $AgHB_e$	Clinic	ADN HBV (UI/mL)	ALT	Recomandări
$AgHB_e$-reactiv	[b]	$> 2 \times 10^4$	≤ 2 x ULN[d]	Fără tratament, monitorizare. La pacienții > 40 de ani, cu istoric familial de carcinom hepatocelular și/sau ALT persistent, biopsia hepatică poate fi utilă în decizia de tratament.
	Hepatită cronică	$> 2 \times 10^4$ [d]	> 2 x ULN[d]	Tratament[d]
	Ciroză compensată	$> 2 \times 10^3$	< 2 x ULN	Tratament[e] cu agenți orali, nu PEG IFN
		$< 2 \times 10^3$	> ULN	Se ia în considerare tratamentul[f]
	Ciroză decompensată	Detectabil	< sau > ULN	Tratament[e] cu agenți orali[g], nu PEG IFN; recomandare pentru transplant hepatic
		Nedetectabil	< sau > ULN	Observație; recomandare pentru transplant hepatic
$AgHB_e$-negativ	[b]	$\leq 2 \times 10^3$	≤ ULN	Purtător inactiv; nu este necesar tratamentul
	Hepatită cronică	$> 10^3$	1– 2 x ULN[d]	Se ia în considerare biopsia hepatică; se recomandă tratament dacă biopsia arată inflamație moderată sau severă, ori inflamație
	Hepatită cronică	$> 10^4$	> 2 x ULN[d]	Tratament[h, i]
	Ciroză compensată	$> 2 \times 10^3$	< sau > ULN	Tratament[e] cu agenți orali, nu PEG IFN
		$< 2 \times 10^3$	> ULN	Se ia în considerare tratamentul[f]

	Ciroză decompensată	Detectabil	< sau > ULN	Tratament[h] cu agenți orali[g], nu PEG IFN; se recomandă transplantul de ficat
		Nedetectabil	< sau > ULN	Observați, eventual transplant hepatic

[a] Pe baza indicațiilor practice emise de American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Cu excepția notelor de subsol, aceste indicații sunt similare celor emise de European Association for the Study of Liver (EASL).
[b] Bolile hepatice au tendința de a fi ușoare sau inactive clinic; la cei mai mulți dintre acești pacienți nu este necesară biopsia hepatică.
[c] Acest pattern este comun în primele decade de viață la pacienții asiatici infectați la naștere.
[d] Conform indicațiilor EASL, se recomandă tratament dacă ADN HBV este > 2 x 10^3 UI/mL și ALT > ULN.
[e] Unul dintre medicamentele orale puternice cu barieră înaltă a rezistenței (entecavir sau tenofovir) sau PEG IFN poate fi utilizat ca tratament de primă linie (vezi textul). Acești agenți orali, dar nu PEG-IFN, trebuie utilizați pentru pacienții intoleranți/refractari la tratament sau imunocompromiși. PEG-IFN se administrează săptămânal prin injecție s.c., timp de un an; agenții orali se administrează zilnic pe perioadă nedefinită sau cel puțin 6 luni după seroconversia $AgHB_e$.
[f] Conform ghidurilor C8M, pacienții cu ciroză compensată și ADN HBV detectabil la orice nivel, chiar și cu ALT normală, sunt candidați pentru terapie, Mulți autori tratează pe perioadă nedefinită, chiar în forma cu $AgHB_e$ pozitiv după conversia $AgHB_e$.
[g] Deoarece apariția rezistenței poate determina pierderea beneficiilor antivirale și determinarea mai accentuată în ciroza decompensată, se recomandă un tratament de rezistență minimă – entecavir sau tenofovir – în monoterapie sau terapie combinată cu lamivudină (sau telbudevină) plus adenofovir. Tratamentul trebuie instituit de urgență.
[h] Din cauză că seroconversia $AgHB_e$ nu este o opțiune, scopul tratamentului este supresia ADN HBV și menținerea unui nivel normal al ALT. PEG IFN se administrează prin injectare s.c. săptămânal, timp de un an; se recomandă precauție în intervalul de 6 luni după tratament pentru a defini un răspuns susținut, deoarece majoritatea acestor răspunsuri sunt pierdute ulterior. Agenții orali, entecavir sau tenofovir, se administrează zilnic, de obicei pe perioadă nedefinită sau, foarte rar, până când răspunsul virologic și biochimic sunt însoțite de seroconversia $AgHB_s$.
[i] În cazul pacienților vârstnici și la cei cu tromboză avansată, se ia în considerare scăderea pragului ADN HBV la > 2 x 10^3 UI/mL.
Abrevieri: ALT, alaninaminotransferază; $AgHB_e$, antigenul e al virusului hepatic B; $AgHB_s$, antigenul de suprafață al hepatitei B; HBV, virusul hepatitei B; PEG IFN, interferon pegylat; ULN, limita superioară a normalului.

TABELUL 164-3 INTERFERON PEGILAT A-2A ȘI A-2B PENTRU HEPATITA CRONICĂ C

	IFN PEG α-2b	IFN PEG α-2a
Dimensiunile PG	12 Kda liniar	40 kDa ramificat
Timp de înjumătățire de eliminare	54 de ore	65 de ore
Clearance	725 mL/oră	60 mL/oră
Doză	1,5 µg/kg corp	180 µg
Depozitare	Temperatura camerei	Refrigerat
Doză de ribavirină		
Genotip 1[c]	800-1400 mg[a]	800-1200 mg[b]
Genotip 2/3	800 mg	800 mg
Durata tratamentului		
Genotip 1[c]	48 de săptămâni	48 de săptămâni
Genotip 2/3	48 de săptămâni[d]	24 de săptămâni[d]
Eficacitatea tratamentului combinat[e]	54%	56%
Genotip 1[c]	40-42%	41-51%
Genotip 2/3	82%	76-78%

[a] În studiul efectuat cu PEG IFN α-2b plus ribavirin, tratamentul optim s-a dovedit 1,5µg de PEG IFN plus 800 mg ribavirin; totuși, o analiză ulterioară a acestui studiu a arătat că o doză mai mare de ribavirin ar fi mai eficientă. În trialurile ulterioare cu PEG IFN α-2b și ribavirin efectuate pe pacienți cu genotip 1, a fost acceptată doza de ribavirin din ziua următoare: 800 mg pentru pacienții < 65 kg, 1 000 mg pentru pacienții > 65-85 kg, 1 200 mg pentru cei > 85 kg și 1 400 mg pentru cei care cântăresc > 105 kg.

[b] 1 000 mg pentru pacienții cu greutate > 75 kg; 1 200 mg pentru cei cu greutate ≥ 75 kg.

[c] Pe baza tratamentului pe bază de PEG IFN/ribavirin, fără inhibitori cu protează.

[d] În trialul pentru PEG IFN α-2b plus ribavirin, toți pacienții au fost tratați 48 de ore; cu toate acestea, date obișnuite din alte studii cu IFN și alte tipuri PEG IFN demonstrează că 24 de săptămâni sunt suficiente pentru pacienții cu genotipul 1 și 3. Pentru pacienții cu genotip 3 care suferă de ciroză sau fibroză avansată, care sunt genotip 2 sau 3, și/sau nivel crescut de ARN HCV, se preferă administrarea pe o perioadă de 48 de săptămâni.

[e] Încercările de comparare ale celor două preparate PEG IFN pe baza rezultatelor trialurilor clinice sunt influențate de diferențele între aceste studii rezultate din detaliile metodologice (doze diferite de ribavirin, metode diferite de înregistrare a depresiei și alte efecte secundare) și de compoziția populației ei implicate în studiu (proporție diferită a cirozei/fibrozei, proporție SUA/alte țări, greutatea medie, proporția genotipului 1 și proporția celor cu nivel înalt al ARN HCV). În comparația directă a celor două preparate PEG IFN în trialul IDEAL raportat în anul 2009, cele două medicamente au fost comparate din punct de vedere al tolerabilității și al eficacității. PEG IFN α-2b a fost administrat săptămânal în doză de 10 µg/kg corp sau 1,5 µg/kg corp, iar PEG IFN α-2a a fost administrat în doză fixă săptămânală de 180 µg. Pentru PEG IFN α-2b, doza zilnică de ribavirin variază între 800 și 1400 mg/kg corp[a], în timp ce pentru PEG IFN α-2a, doza zilnică de ribavirin variază între 1000 și 1200 mg/kg corp[b]. Pentru cele două brațe ale studiului PEG IFN α-2b, reducerea dozei de ribavirin pentru efectele secundare asociate s-a făcut cu 200-400 mg; pentru PEG IFN α-2a, doza de ribavirin a fost redusă cu 600 mg în caz de intoleranță. Răspunsul virologic susținut a apărut în 38,0% la grupul cu doză mică de PEG IFN α-2b, cu 39,8% pentru grupul standard, cu doză completă de PEG IFN α-2b și cu 40,9% pentru grupul cu PEG IFN α-2a.

Abrevieri: PEG, polietilen glicol; PEG IFN, interferon pegilat; ARN HCV, ARN-ul virusului hepatic C.

TABELUL 164-4 INDICAȚII ȘI RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN HEPATITA C CRONICĂ

Indicații standard pentru tratament

ARN HCV detectabil (cu sau fără creșterea nivelului ALT)

Fibroză portală (cu punți conjunctive sau hepatită moderată până la severă la biopsia hepatică)

Recomandări pentru reluarea tratamentului

Genotip 1

Recădere, răspuns parțial sau absența răspunsului la un tratament anterior standard cu IFN în monoterapie sau în combinație standard IFN/ribavirin sau PEG IFN/ribavirin

  Tratament cu PEG IFN/ribavirin plus inhibitori de protează (vezi mai jos)

Genotip 2, 3, 4

Recăderi după un tratament standard cu IFN sau combinație standard IFN/ribavirin

  Tratamentul cu PEG IFN plus ribavirin

Lipsă de răspuns la un tratament standard cu IFN sau o combinație standard IFN/ribavirin

  Tratamentul cu PEG IFN plus ribavirin – mai multe șanse de a obține un răspuns virologic susținut la pacienții caucazieni care au urmat un tratament anterior cu ribavirin, cu niveluri bazale scăzute ale ARN HCV, cu o reducere de 2-log_{10} a ARN HCV în cursul tratamentului anterior, cu genotip 2 sau 3, și fără reducerea dozei de ribavirin.

Decizii de management pentru tratamentul antiviral

Copil (vârsta < 18 ani) – nu se recomandă tratament cu inhibitori de protează

Vârsta > 60 de ani

Hepatită ușoară la biopsia hepatică

Bolnavi cu insuficiență renală gravă

Terapie recomandată de menținere pe termen lung

Vasculită crioglobulinemică asociată cu hepatita C cronică

Nu este recomandată terapia de menținere pe termen lung în cazul lipsei de răspuns

Nu este recomandată terapie antivirală în caz de:

Ciroză decompensată

Sarcină (ribavirinul are efecte teratogene)

Contraindicații la medicament

Scheme terapeutice

HCV genotip 1

  Tratamentul cu PEG IFN-α 2b 180 mg/săptămână plus ribavirin 1000 mg/zi (greutate < 75 kg) la 1200 mg/zi (greutate ≥ 75 kg) sau

  PEG IFN-α 2b 1,5 µg/kg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi (doza utilizată în studiile clinice, dar dozele mai crescute de mai sus sunt recomandate pentru ambele tipuri de tratament cu PEG IFN)

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 164-4 INDICAȚII ȘI RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN HEPATITA C CRONICĂ (CONTINUARE)

Scheme terapeutice

Plus unul dintre următorii inhibitori de protează:

Boceprevir 800 mg x 3/zi, început după un tratament de 4 săptămâni cu PEG IFN/ribavirin

- Pacienții cu ARN HCV nedetectabil la 8 și 24 de săptămâni trebuie să primească terapie triplă (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) în săptămâna 28 (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 24 săptămâni de tratament triplu). Dacă ARN HCV este detectabil la 4 săptămâni, continuarea tratamentului 48 de săptămâni (4 săptămâni cu PEG IFN/ribavirin, apoi 44 săptămâni de tratament triplu) poate crește rata răspunsului susținut.
- Pacienții cu ARN HCV detectabil la 8 săptămâni și nedetectabil la 24 de săptămâni necesită triplă terapie (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) 36 de săptămâni (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 32 săptămâni de triplă terapie), urmat de încă 12 săptămâni de tratament cu PEG IFN/ribavirin, astfel încât tot tratamentul durează 48 de săptămâni.
- Pacienții cu ciroză *naivi* și cu ARN HCV nedetectabil în săptămânile 8 și 24 trebuie să continue terapia triplă (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) 48 de săptămâni (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 44 săptămâni de triplă terapie.

Telaprevir 750 mg x 3/zi fără încărcare inițială cu PEG IFN/ribavirin.

- Pacienții cu ARN HCV nedetectabil la 4 și 12 săptămâni trebuie să primească terapia triplă (PEG IFN/ribavirin, telaprevir) 12 săptămâni, apoi PEG IFN și ribavirin pentru încă 12 săptămâni, în total 24 de săptămâni.
- Pacienții cu ciroză *naivi* și cu ARN HCV nedetectabil la 4 și 12 săptămâni trebuie să primească triplă terapie timp de 12 săptămâni, apoi PEG IFN, ribavirin pentru încă 36 de săptămâni, deci tratamentul durează 48 de săptămâni.

HCV genotip 1 la care inhibitorii de protează nu sunt disponibili sau sunt contraindicați – 48 de săptămâni de tratament

PEG IFN-α 2a 180 μg/kg/săptămână plus ribavirin 1000 mg/zi (greutate < 75 kg) la 1200 mg/zi (greutate ≥ 75 kg) sau

PEG IFN-α 2b 1,5 μg/kg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi (doza utilizată în studiile clinice, dar dozele mai crescute de mai sus sunt recomandate pentru ambele tipuri de PEG IFN)

HCV genotip 4 – 48 de săptămâni de tratament

PEG IFN-α 2b 1,5 μg/kg/săptămână plus ribavirin 1000 mg/zi (greutate < 75 kg) la 1200 mg/zi (greutate ≥ 75 kg) sau

PEG IFN-α 2b 1,5 μg/kg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi (doza utilizată în studiile clinice, dar dozele mai crescute de mai sus sunt recomandate pentru ambele tipuri de PEG IFN)

- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții la care nu se obține un răspuns virologic până în săptămâna 12

TABELUL 164-4 INDICAȚII ȘI RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN HEPATITA C CRONICĂ (CONTINUARE)

Scheme terapeutice

- Pacienții la care se obține un răspuns virologic timpuriu trebuie retestați în săptămâna 24, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă ARN HCV rămâne pozitiv.

HCV genotip 2 și 3 – 24 săptămâni de tratament

PEG IFN-α 2a 180 μg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi sau

PEG IFN-α 2b 1,5 μg/kg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi (la pacienții cu genotip 3 care prezintă fibroză avansată și/sau nivel crescut de ARN HCV este de preferat un tratament complet de 48 de săptămâni)

Pentru pacienții cu coinfecție HCV-HIV: 48 de săptămâni, indiferent de genotip, PEG IFN-α 2a (180 μg) sau PEG IFN-α 2b (1,5 μg/kg/ săptămânal plus ribavirin zilnic în doză de cel puțin 600-800 mg, până la doza completă de 1000-1200 mg/kg corp dacă este tolerată). Inhibitorii de protează pentru genotipul 1 nu sunt recomandați în acest grup populațional din cauza posibilei interacțiuni cu medicamentele anti-HIV.

Caracteristici asociate cu reducerea reacției de răspuns

Polimorfism uninucleotidic (SNP) – alelele T (în opoziție cu alelele C) în locosul IL28B

Genotip 1

ARN HCV nivel înalt (> 2 milioane de copii/mL sau > 800 000 UI/mL)

Fibroză avansată

Boală cronică

Vârstă > 40 de ani

Diversitate de cvasispecii HCV

Imunosupresie

Origine afro-americană

Origine hispanică

Obezitate

Steatoză hepatică

Rezistență la insulină, diabet zaharat de tip 2

Aderență redusă (doze scăzute de medicamente și durata redusă a tratamentului)

Abrevieri: ALT, alaninaminotransferază, HCV, hepatită cu virus C; IFN, interferon; PEG IFN interferon pegilat; Ui, unități internaționale (1 UI/mL este echivalent cu aproximativ 2,5 copii/mL).

Monitorizarea ARN HCV plasmatic este util în evaluarea răspunsului la tratament. Scopul tratamentului este eradicarea ARN HCV, care este prezis prin absența ARN HCV (reacție de polimerizare în lanț) la 6 luni după oprirea tratamentului („răspuns viral susținut"). Eșecul obținerii unei scăderi de 2-log a ARN HCV în săptămâna 12 de tratament („răspuns virologic timpuriu") face puțin probabil ca terapia ulterioară să aibă ca rezultat un răspuns

virologic susţinut. De aceea se recomandă ca ARN-HCV să fie măsurat la început, apoi în săptămânile 4, 12 şi 24 pentru a evalua răspunsul la tratament şi a ajuta în luarea deciziei privind durata tratamentului, ca şi după 12 săptămâni de terapie. La pacienţii cu genotip 1 care urmează tratament cu boceprevir, nivelul ARN HCV trebuie măsurat şi în săptămâna 8, deoarece poate influenţa durata terapiei. Specialiştii consideră astăzi că această terapie trebuie stopată dacă nu se obţine un răspuns virologic timpuriu.

HEPATITA A

Deşi hepatita A rareori determină insuficienţă hepatică fulminantă, mult mai frecvent se produce în cazul pacienţilor cu boli cronice hepatice – în special la cei cu hepatită cronică tipul B şi C. Vaccinul antihepatic A este imunogenic şi bine tolerat la pacienţii cu hepatită cronică. De aceea, pacienţii cu boală hepatică cronică, în special hepatita B şi C cronice, trebuie vaccinaţi împotriva hepatitei A.

HEPATITELE AUTOIMUNE

CLASIFICARE

Tipul I: hepatita autoimună clasică, cu anticorpi anticelulă musculară netedă şi/sau antinucleari (ANA).

Tipul II: asociată cu anticorpi antimicrozomi hepatici/renali 4 (anti-LKM), care sunt direcţionaţi împotriva citocromului P450IID6 (observat pentru prima oară în sudul Europei). Tipul III se caracterizează prin absenţa ANA şi anti-LKM, dar posedă anticorpi care reacţionează cu citokeratina hepatocitară; din punct de vedere clinic, este similară cu hepatita autoimună Tip I. Criteriile au fost stabilite de un grup internaţional de studiu pentru stabilirea diagnosticului de hepatită autoimună.

MANIFESTĂRI CLINICE

Hepatita autoimună clasică (tipul I): 80% dintre cazuri apar la femei, decada a treia a – a cincea de viaţă. Debut brusc (hepatită acută) la o treime dintre pacienţi, iar debut insidios la două treimi; icter progresiv, anorexie, hepatomegalie, dureri abdominale, epistaxis, febră, oboseală, amenoree. Evoluează către ciroză; în lipsa tratamentului, mortalitatea la 5 ani este > 50%.

MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE

Includ: erupţii, artralgii, keratoconjunctivita sicca, tiroidită, anemie hemolitică, nefrită.

MODIFICĂRI SEROLOGICE

Hipergamalobulinemie, factor reumatoid pozitiv, anticorpi antifibră musculară netedă (40-80%), ANA (20-80%), anticorpi antimitocondriali (10-20%), imunodozare enzimatică anti-HCV fals pozitivă, dar de obicei nu ARN HCV, p-ANCA atipic. Tipul II: anticorpi anti-LKM.

TRATAMENT Hepatita autoimună

Tratamentul este indicat pentru forma simptomatică cu dovezi bioptice de hepatită cronică gravă (necroză), creştere marcantă a nivelului aminotransferazelor (de 5-10 ori mai mari decât normalul) şi hipergamaglobulinemie. Prednisonul sau prednisolonul 30-60 mg/zi p.o. se scade cu 10-15 mg/zi în câteva săptămâni; se poate administra şi azatiotropină 50 mg/zi p.o. pentru

a scădea dozele de glucocorticoizi și a evita efectele secundare ale acestora. Se monitorizează funcția hepatică lunar. Simptomele se pot ameliora rapid, dar îmbunătățirea testelor biochimice se produce după săptămâni sau luni, iar cea histologică (la leziune de hepatită cronică ușoară sau biopsie normală) după 18-24 de luni. Tratamentul trebuie continuat cel puțin 12-18 luni. Recăderile apar la cel puțin 50% dintre cazuri (reluarea tratamentului). Pentru recăderile frecvente, se ia în considerare tratament de menținere cu doze mici de glucocorticoizi sau azatioprină 2 (mg/kg corp/zi).

Pentru mai multe detalii, vezi Dienstag J. L.: Chronic Hepatitis, cap. 306, p. 2567, în HPIM-18.

CAPITOLUL 165
Ciroza și afecțiuni hepatice induse de alcool

CIROZA

Ciroza reprezintă o entitate definită histopatologic, care se asociază cu un spectru larg de cauze, manifestări clinice și complicații. Ciroza este caracterizată prin dezvoltarea fibrozei hepatice până la modificarea arhitecturii hepatice cu formarea de noduli regenerativi, ducând la alterarea funcției hepatice.

CAUZE (VEZI TABELUL 165-1)

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale cirozei pot fi absente, boala fiind descoperită accidental la o intervenție chirurgicală.

TABELUL 165-1 CAUZELE CIROZEI

Etilism	Ciroza cardiacă
Hepatite virale cronice	Boli hepatice metabolice ereditare
Hepatita B	Hemocromatoza
Hepatita C	Boala Wilson
Hepatite autoimune	Deficitul de α_1-antitripsină
Steatohepatita nealcoolică	Fibroza chistică
Ciroza biliară	Ciroza criptogenică
Ciroza biliară primitivă	
Colangita sclerozantă primitivă	
Colangiopatia autoimună	

Simptome

Simptomele cirozei includ: anorexie, greţuri, vărsături, diaree, dureri vagi în hipocondrul drept, oboseală, stare de slăbiciune, febră, icter, amenoree, impotenţă, sterilitate.

Semne

Semnele cirozei sunt: elangiectazii, eritem palmar, icter, inclusiv scleral, hipertrofia glandelor parotide şi lacrimale, degete hipocratice, contractură Dupuytren, ginecomastie, atrofie testiculară, hepatomegalie, ascită, sângerări gastrointestinale (de exemplu, varice esofagiene), encefalopatie hepatică.

Examene de laborator

Examenele de laborator pot evidenţia: anemie [microcitară (rezultă din pierderile de sânge), macrocitară (din cauza deficitului de acid folic), hemolitică (numită sindrom Zieve)], pancitopenie (hipersplenism), timpul de protrombină prelungit, rareori CID manifestă, hiponatremie, alcaloza hipokaliemică, modificări ale glicemiei, hipoalbuminemie.

STUDII DIAGNOSTICE

Acestea se efectuează în funcţie de situaţia clinică. Ser: $AgHB_s$, anticorpi anti-HB_s, anti-HCV, anti-HDV, Fe, capacitatea de legare a fierului total, feritină, anticorpi antimitocondriali (AMA), anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA), anticorpi microzomali hepatici/renali (anti-LKM); ecografie abdominală cu studii Doppler, CT sau RMN (pot arăta ficat cirotic, splenomegalie, circulaţie colaterală, tromboză venoasă). Adeseori, diagnosticul definitiv depinde de biopsia hepatică (percutantă, transjugulară sau deschisă).

COMPLICAŢII (VEZI TABELUL 165-2 ŞI CAPITOLELE. 48, 49 ŞI 166)

Sistemul de scor Child-Pugh a fost utilizat pentru a prognostica severitatea cirozei şi riscul de complicaţii (Tabelul 165-3).

TABELUL 165-2 COMPLICAŢIILE CIROZEI

Hipertensiune portală	Coagulopatii
Varice gastroesofagiene	Deficitul de factor
Gastropatie portală hipertensivă	Fibrinoliza
Splenomegalie, hipersplenism	Trombocitopenia
Ascită	Boli osoase
Peritonită bacteriană spontană	Osteopenia
Sindromul hepatorenal	Osteoporoza
Tip 1	Osteomalacia
Tip 2	Tulburări hematologice
Encefalopatia hepatică	Anemia
Sindromul hepatopulmonar	Hemoliza
Hipertensiunea portopulmonară	Trombocitopenia
Malnutriţia	Neutropenia

TABELUL 165-3 CLASIFICAREA CHILD-PUGH A CIROZELOR

Factor	Unități	1	2	3
Bilirubină serică	μmol/L	< 34	34-51	> 51
	mg/dL	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumină serică	g/L	> 35	30-35	< 30
	g/dL	> 3,5	3,0-3,5	< 3,0
Timp de protrombină	Prelungire secunde	0-4	4-6	> 6
	INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascită		Fără	Ușor de controlat	Prost controlată
Encefalopatie hepatică		Fără	Minimă	Avansată

Notă: scorul Child-Pugh se calculează prin însumarea scorurilor a cinci factori și poate varia de la 5 la 15. Clasificarea Child-Pugh este: A (scor 5-6), B (7-9), C (≥ 10). Decompensarea cirozei este considerată la un scor Child-Pugh ≥ 7 (clasa B). Acest nivel este un criteriu acceptat pentru transplantul hepatic.

AFECȚIUNI HEPATICE INDUSE DE ALCOOL

Consumul excesiv de alcool poate produce: ficatul gras, hepatita alcoolică și ciroza alcoolică. Decesul prin ciroză alcoolică reprezintă 40% dintre decesele cauzate de ciroză. Istoricul de consum excesiv de alcool este adeseori negat de pacient. Formele severe (hepatită, ciroză) se asociază cu ingestia a 160 g/zi de alcool pe o perioadă de 10-20 de ani; femeile sunt mai susceptibile decât bărbații și dezvoltă leziuni hepatice grave la niveluri de consum mai mici. Hepatita B și C pot fi cofactori în dezvoltarea bolii hepatice. Malnutriția poate contribui la producerea cirozei.

FICATUL GRAS ALCOOLIC

Adeseori se manifestă ca o hepatomegalie asimptomatică cu creșteri ușoare ale testelor biochimice hepatice. Este reversibilă la stoparea consumului de alcool; nu duce la ciroză.

HEPATITA ALCOOLICĂ

Severitatea clinică a hepatitei alcoolice variază de la afectări asimptomatice sau ușoare, până la insuficiență hepatică gravă cu icter, ascită, sângerări Gi și encefalopatie. Pacienții prezintă adesea anorexie, greață, vărsături, febră, icter, hepatomegalie cu sensibilitate. Ocazional, aspectul colestatic simulează obstrucția biliară. Aspartat aminotransferaza (AST) este de obicei < 400 U/L și raportul AST/ALT (alaninaminotransferază) este > 2. Pot apărea hiperbilirubinemie și leucocitoză. Diagnosticul se pune cu ajutorul biopsiei hepatice care evidențiază hepatocite cu aspect de balon, hialin alcoolic (corpii Mallory), infiltrat cu polimorfonucleare (PMN), necroza hepatocitelor, fibroză venulară pericentrală.

ALTE CONSECINȚE METABOLICE ALE ALCOOLISMULUI

Creșterea raportului NADH/NAD determină acidemie lactică, cetoacidoză, hiperuricemie, hipoglicemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie. De asemenea, disfuncția mitocondrială, inducția de enzime microzomale duce la alterarea metabolismului medicamentelor, peroxidarea lipidelor, ceea ce determină lezarea

membranelor şi o stare hipermetabolică; multe dintre caracteristicile hepatitei alcoolice pot fi atribuite efectelor toxice ale acetaldehidei şi citokinelor (interleukinele 1 şi 6, şi TNF, eliberate din cauza afectării detoxificării endotoxinelor).

FACTORI DE PROGNOSTIC SEVER

În cazul bolnavilor cu afectare hepatică avansată, rata de deces la 30 de zile este > 50%. Hepatita alcoolică gravă se caracterizează prin TP > x control, bilirubina > 137 μmol/L (> 8 mg/dL), hipoalbuminemie, azotemie. Un indice de diferenţiere, calculat astfel: 4,6 x [ţine de protrombină (în secunde) – timp de control (în secunde) + bilirubină serică (mg/dL)] poate fi utilizat în special pentru a-i deosebi pe cei cu prognostic nefavorabil (≥ 32). Prezenţa ascitei, a sângerării varicelor, a encefalopatiei, a sindromului hepatorenal arată un prognostic sever.

TRATAMENT — Afecţiuni hepatice induse de alcool

Abstinenţa la alcool este esenţială; regimul alimentar trebuie să conţină cel puţin 1 g de proteine pe kg de greutate corporală (mai puţin dacă este prezentă encefalopatia) şi 8 500-12 500 kJ (2 000-3 000 k cal); suplimentele zilnice de multivitamine, tiamină 100 mg, acid folic 1 mg. Trebuie corectate deficitele de potasiu, magneziu şi fosfor. Dacă este necesar, se fac transfuzii de masă eritrocitară sau plasmă. Se monitorizează glicemia (hipoglicemia este severă în boala hepatică gravă). Prednisonul (40 mg/zi p.o.) sau prednisolonul (32 mg/zi p.o.) timp de o lună pot fi benefice în hepatita alcoolică gravă cu encefalopatie (în absenţa sângerării Gi, insuficienţei renale sau a infecţiei). S-a demonstrat că pentoxifilina îmbunătăţeşte rata de supravieţuire şi a dus la introducerea acestui medicament ca alternativă la glucocorticoizi în tratamentul hepatitei alcoolice severe. Transplantul hepatic poate fi o opţiune pentru pacienţii cu ciroză care nu mai consumă alcool de cel puţin 6 luni.

CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ (CBP)

CBP este o colangită intrahepatică distructivă nesupurativă, progresivă. Cei mai mulţi pacienţi cu CBP sunt femei, vârsta medie de apariţie fiind 50 de ani. Mulţi pacienţi cu CBP sunt asimptomatici, boala fiind iniţial detectată pe baza nivelurilor crescute ale fosfatazei alcaline serice (prognostic nefavorabil). Alţi pacienţi pot prezenta prurit, icter progresiv, semne ale afectării excreţiei bilei şi, în final, ciroză şi insuficienţă hepatică.

MANIFESTĂRI CLINICE

Acestea includ: prurit, stare de oboseală, icter, xantelasme, xantoame, hepatosplenomegalie, osteoporoză, steatoree, hiperpigmentarea pielii, hipertensiune portală; creşterea nivelului seric al fosfatazei alcaline, bilirubinei, colesterolului şi IgM.

AFECŢIUNI ASOCIATE

Afecţiunile asociate CBP sunt sindromul Sjögren, boli vasculare de colagen, tiroidită, glomerulonefrită, anemia pernicioasă, acidoza tubulară renală.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe detectarea anticorpilor antimitocondriali (AMA) la 90% dintre cazuri (împotriva enzimelor complexului piruvat dehidrogenază şi a altor enzime mitocondriale 2-oxodehidrogenază acidă). Biopsia hepatică este mai importantă în CBP cu test AMA-negativ. Pe baza constatărilor biopsiei, s-au stabilit 4 stadii ale CBP: stadiul 1 – distrugerea ductelor biliare interlobulare,

apariţia de granuloame; stadiul 2 – proliferarea ductelor biliare mici; stadiul 3 – fibroză; stadiul 4 – ciroză.

PROGNOSTIC

Se corelează cu vârsta, nivelul seric al bilirubinei şi al albuminei, timpul de protrombină, edemul.

TRATAMENT **Ciroza biliară primitivă**

S-a demonstrat că acidul ursodeoxicolic în doză de 13-15 mg/kg corp/zi ameliorează testele biochimice şi caracteristicile histologice în CBP. Răspunsul este cu atât mai bun cu cât medicamentul se administrează mai timpuriu. Pentru prurit, se administrează colestiramină 4 g p.o. (în timpul mesei); în cazurile refractare, se pot administra rifampin, maltrexonă sau se efectuează plasmafereză. Calciul, vitamina D şi bifosfonaţii se dau în caz de osteoporoză. Transplantul de ficat este rezervat pentru CBP în stadiul final.

TRANSPLANTUL DE FICAT

Se recomandă, în absenţa contraindicaţiilor, pentru boala hepatică cronică ireversibilă şi progresivă sau în insuficienţa hepatică fulminantă când nicio altă terapie nu este eficientă (Tabelul 165-4).

CONTRAINDICAŢII (VEZI TABELUL 165-5)

TABELUL 165-4 INDICAŢII PENTRU TRANSPLANTUL DE FICAT

Copii	Adulţi
Atrezie biliară	Ciroză biliară primitivă
Hepatită neonatală	Ciroză biliară secundară
Fibroză hepatică congenitală	Colangită sclerozantă primară
Sindrom Alagille[a]	Hepatita autoimună
Boala Byler[b]	Boala Caroli[c]
Deficitul de α_1-antitrispină	Crioza criptogenică
Boli metabolice ereditare	Hepatita cronică cu ciroză
Boala Wilson	Tromboza venei hepatice
Tirozinemia	Hepatita fulminantă
Boli de depozitare a glicogenului	Ciroza alcoolică
Boli de depozitare lizozomale	Hepatita virală cronică
Protoporfiria	Neoplasme hepatocelulare primare
Boala Crigler-Najjar tip I	Adenoame hepatice
Hipercolesterolemia familială	Steatohepatita nealcoolică
Hiperoxaluria primară tip I	Polineuropatia cu amiloid familială
Hemofilia	

[a] Displazia arteriohepatică, cu număr redus de canalicule biliare şi malformaţii congenitale (stenoză pulmonară).
[b] Colestază intrahepatică, insuficienţă hepatică progresivă, retard mintal şi de creştere.
[c] Dilataţie chistică multiplă a canalelor biliare intrahepatice.

TABELUL 165-5 CONTRAINDICAȚIILE TRANSPLANTULUI HEPATIC

Absolute	Relative
Infecție extrahepatobiliară necontrolată	Vârsta > 70 de ani
Septicemie netratată, activă	Intervenție chirurgicală extinsă
Anomalii congenitale grave, necorectabile	Tromboza venei porte
Abuz de substanțe active sau alcool	Insuficiență renală nelegată de boala hepatică
Boală cardiopulmonară gravă	Neoplasm extrahepatic anterior (nu este inclus cancerul cutanat nonmelanomic)
Neoplasme extrahepatobiliare (nu este inclus cancerul cutanat nonmelanomic)	Obezitate severă
Metastaze hepatice	Malnutriție severă/cașexie
Colangiocarcinom	Lipsa complianței medicale
SIDA	Serpozitivitate HIV cu incapacitatea de a controla viremia HIV sau cu CD4 < 100/μL
Boli sistemice grave	Sepsis intrahepatic
	Hipoxemie severă secundară șuntului intrapulmonar dreapta-stânga (P_{02} < 50 mmHg)
	Hipertensiune pulmonară severă (presiunea medie a arterei pulmonare > 35 mmHg)
	Boală psihiatrică necontrolabilă

SELECTAREA DONATORILOR

Sunt importante compatibilitatea de grup sangvin ABO şi dimensiunile ficatului (pot fi utilizate şi organele cu dimensiuni mici, în special la copii). Testele pentru HIV, HBV şi HCV trebuie să fie negative. Transplantul de ficat de la un donator în viață s-a extins foarte mult; de obicei, se foloseşte lobul hepatic drept de la un donator adult sănătos la un primitor adult. Transplantul lobului hepatic stâng de la un donator în viață reprezintă aproximativ o treime dintre toate transplanturile de ficat la copii.

IMUNOSUPRESIA

Pentru imunosupresie se folosesc combinații variate de tacrolimus sau ciclosporină şi glucocorticoizi, sirolimus, micofenolat mofetil sau OKT 3 (globulină antitimocitară monoclonală).

COMPLICAȚII MEDICALE DUPĂ TRANSPLANT

Includ: disfuncția ficatului transplantat (disfuncție primară, rejecție acută sau cronică, ischemie, tromboza arterei hepatice, obstrucție biliară, recurentă bolii primare); infecții (bacteriene, virale, fungice, cu germeni oportunişti); disfuncție renală; afecțiuni neuropsihiatrice, instabilitatea cardiovasculară, afectare pulmonară.

RATA DE SUCCES

Rata de supraviețuire la 5 ani este mai mare de 60%, dar, în cazul anumitor afecțiuni, este mai scăzută (de exemplu, hepatită B cronică, carcinom hepatocelular).

Pentru mai multe detalii, vezi Bacon B. R.: Cirrhosis and Its Complications, cap. 308, p. 2592; Mailliard N. E., Sorrell M. F.: Alcoholic Liver Disease, cap. 307, p. 2589, Dienstag J. L., Chung R. T.: Liver Transplantation, cap. 310, p. 2606, în HPIM-18.

CAPITOLUL 166

Hipertensiunea portală

Hipertensiunea portală reprezintă creşterea gradientului presiunii venoase hepatice cu > 5 mmHg, fiind o consecinţă a cirozei (Cap. 165). Este produsă de creşterea rezistenţei intrahepatice la curgerea sângelui prin ficat din cauza cirozei asociate cu creşterea fluxului sanguin splahnic din cauza vasodilataţiei în patul vascular splahnic.

CLASIFICARE (VEZI TABELUL 166-1)

TABELUL 166-1 CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII PORTALE

Prehepatică
Tromboza venei porte
Tromboza venei splenice
Splenomegalie masivă (sindromul Banti)
Hepatică
Presinusoidală
Schistosomiaza
Fibroza hepatică congenitală
Sinusoidală
Ciroza – cauze multiple
Hepatita alcoolică
Postsinusoidale
Obstrucţia sinusoidală hepatică (sindromul venhoocluziv)
Posthepatică
Sindromul Budd-Chiari
Membrane în vena cavă inferioară
Cauze cardiace
Cardiomiopatia restrictivă
Pericardita constrictivă
Insuficienţa cardiacă congestivă gravă

COMPLICAȚII

Principalele complicații ale hipertensiunii portale sunt: varicele gastroesofagiene cu sângerări, ascita (Cap. 49), hipersplenismul, encefalopatia hepatică, peritonita bacteriană spontană (Cap. 49), sindromul hepatorenal (Cap. 49), carcinomul hepatocelular (Cap. 78).

VARICELE ESOFAGIENE

Aproximativ o treime dintre pacienții cu ciroză prezintă varice, iar o treime dintre pacienții cu varice pot sângera. Hemoragia varicelor esofagiene reprezintă o complicație majoră; riscul de sângerare se corelează cu mărimea varicelor și localizarea acestora, gradul hipertensiunii portale (presiunea venoasă portală > 12 mmHg) și de severitatea cirozei (de exemplu, clasificarea Child-Pugh – vezi Tabelul 165-3).

DIAGNOSTIC

Se bazează pe: *esofagogastroscopie* (procedură de elecție pentru evaluarea hemoragiei de tract Gi superior la pacienții cu hipertensiune portală cunoscută sau suspicionată); *arteriografia celiacă și mezenterică* (reprezintă metoda alternativă de investigație când există hemoragie masivă care contraindică endoscopia, pentru evaluarea venei porte). Vena portă poate fi studiată și cu ajutorul ecografiei Doppler sau RMN.

TRATAMENT Varicele esofagiene

Vezi Cap. 47 pentru măsurile generale în tratamentul hemoragiei Gi.

CONTROLUL SÂNGERĂRII ACUTE

Alegerea abordării depinde de localizarea hemoragiei și de disponibilitățile de tratament.

1. Intervenția endoscopică reprezintă prima linie de tratament pentru controlul imediat al sângerării. Ligatura endoscopică a varicelor (EVL) este folosită pentru controlul sângerărilor în > 90% dintre cazuri. Dacă varicele s-au extins în zona proximală a stomacului, EVL este mai puțin eficientă. Unii specialiști în endoscopie efectuează injectarea varicelor (scleroterapie) ca tratament inițial, în special când hemoragia este puternică.
2. Medicamente vasoconstrictoare: somatostatină sau ocreotid (50-100 μg/oră în perfuzie continuă).
3. Tamponamentul cu balonaș (tub Blakemore-Sengstaken sau Ninnesota) se utilizează când endoscopia nu este disponibilă imediat sau pacientul trebuie stabilizat înainte de intervenția endoscopică. Complicațiile acestei proceduri sunt: obstrucția faringiană, asfixierea, aspirația, ulcerația esofagiană. În general, este rezervată pentru hemoragia masivă, ineficacitatea tratamentului cu vasopresină și/sau endoscopic.
4. Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS) – șunt portocav plasat prin tehnică radiologică intervențională, se efectuează în cazul sângerărilor refractare la alte tratamente; există risc de encefalopatie hepatică (20-30%), de stenozare sau ocluzie a stentului (30-60%) sau de infecție.

PROFILAXIA RECURENȚEI SÂNGERĂRII

1. EVL trebuie repetată până la obliterarea tuturor varicelor.
2. Administrarea de propranolol sau radolol – beta-blocante neselective care acționează ca antihipertensive venoase portale; scad riscul de hemoragie variceală și mortalitate prin hemoragie.

3. TIPS – se foloseşte la pacienţii la care terapia farmacologică a eşuat şi sunt candidaţi pentru transplantul hepatic (în aşteptarea unui donator).
4. Şuntul portosistemic este utilizat mai rar, odată cu apariţia TIPS; trebuie luat în considerare la pacienţii cu funcţie hepatică bună.

PROFILAXIA SÂNGERĂRII INIŢIALE

La pacienţii cu risc crescut de sângerare a varicelor se ia în considerare profilaxia cu EVL şi/sau beta-blocante neselective.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Encefalopatia hepatică se caracterizează prin modificări ale statusului mintal şi ale funcţiei cognitive în prezenţa insuficienţei cardiace; poate fi acută şi reversibilă sau cronică şi progresivă.

CARACTERISTICI CLINICE

Manifestările clinice includ: stare de confuzie, vorbire neclară, modificări ale personalităţii (bolnavul poate deveni violent şi dificil de controlat), somnolenţă, asterixis (flapping tremor). Poate evolua spre comă; iniţial răspunde la stimuli nocivi, mai târziu devine neresponsivă.

FIZIOPATOLOGIE

Neurotoxinele absorbite din intestin nu sunt detoxifiate de ficat din cauza şuntării sângelui venos portal către circulaţia sistemică şi scăderea masei hepatice şi ajunge la creier, producând simptomele encefalopatiei hepatice. Nivelul amoniacului sanguin creşte în encefalopatie, dar nu întotdeauna se corelează cu severitatea bolii hepatice. Alţi compuşi care contribuie la apariţia encefalopatiei hepatice sunt: neurotransmiţătorii falşi şi mercaptanii.

FACTORII PRECIPITANŢI

Aceştia sunt: hemoragia Gi, azotemia, constipaţia, mese hiperproteice, alcaloza hipokaliemică, medicamente depresive ale SNC (de exemplu, benzodiazepine şi barbiturice), hipoxie, hipercarbie, septicemie.

TRATAMENT Encefalopatia hepatică

Eliminarea factorilor precipitanţi; corectarea dezechilibrelor electrolitice. Lactuloza (un dizaharid neabordabil) determină acidificarea conţinutului colonic şi diaree, fiind esenţial în tratament; ţinta este de a determina 2-3 scaune pe zi. Se utilizează adesea antibiotice cu absorbţie slabă la pacienţii care nu tolerează lactuloza: neomicină şi metronidazol, administrate alternativ pentru a reduce efectele secundare ale fiecăruia. Rifaximina a fost introdusă recent în tratamentul encefalopatiei hepatice; suplimentele cu zinc s-au dovedit eficiente în unele cazuri. Transplantul hepatic este recomandat în cazuri selecţionate.

Pentru mai multe informaţii, vezi Bacon B. R.: Cirrhosis and Its Complications, cap. 308, p. 2592; în HPIM-18.

CAPITOLUL 167

Boli ale hipersensibilității de tip imediat

DEFINIȚIE

Aceste boli sunt rezultatul eliberării de IgE-dependentă din mediatorii bazofilelor şi mastocitelor sensibilizate la contactul cu un agent declanşator (alergen). Afecţiunile asociate includ: anafilaxia, rinita alergică, urticaria, astmul bronşic şi dermatita eczematoasă (atopică). Alergia atopică implică o tendinţă familială pentru dezvoltarea acestor boli, singură sau combinată.

FIZIOPATOLOGIE

IgE se ataşează la suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor printr-un receptor de mare afinitate. Cross-linkarea IgE de antigen determină activarea celulară cu eliberarea ulterioară de mediatori performanţi şi nou sintetizaţi: histamină, prostaglandine, leukotriene (C_4, D_4 şi E_4, cunoscute ca substanţa cu reacţie lentă a anafilaxiei – SRS-A), hidrolaze acide, proteaze neutre, proteoglicani şi citoxine (Fig. 167-1). Aceşti mediatori au fost implicaţi în multe evenimente

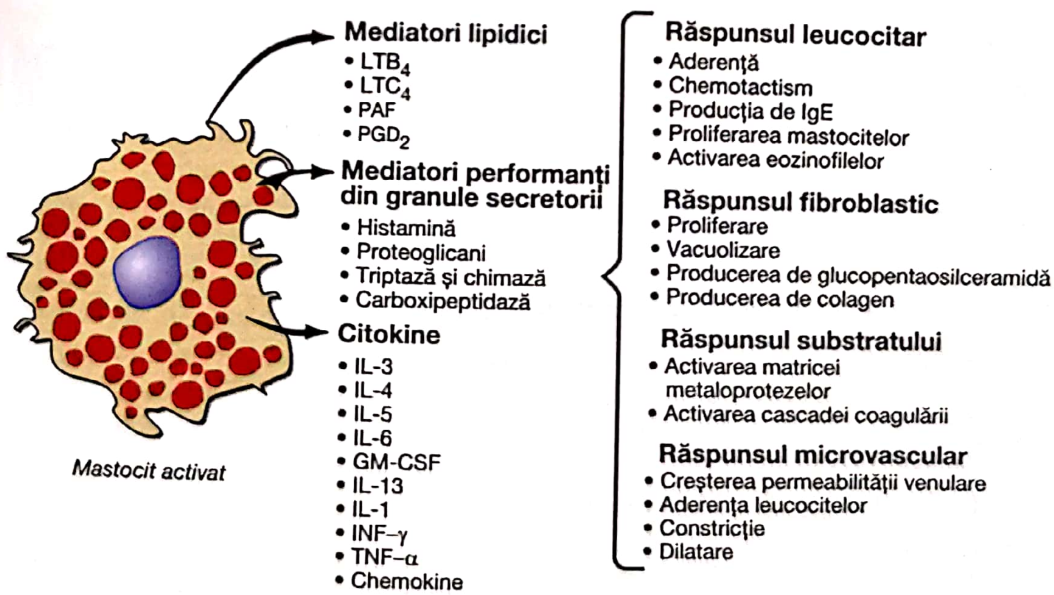


FIGURA 167-1 Trei categorii de mediatori bioactivi generați de activarea IgE-dependentă a mastocitelor murine pot induce: efecte comune, dar nesecvențiale, asupra unor celule țintă, determinând răspunsuri inflamatorii acute și susținute. LT, leucotriene; PAF, factorul de activare al plachetelor sangvine; PGD_2, prostaglandina D_2, IL, interleukina; GM-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-mastocite; INF, interferon; TNF, factorul de necroză tumorală.

fiziopatologice cum ar fi vasodilatație, vasopermeabilitate crescută, contracția mușchilor netezi și chemotactismul neutrofilelor și al altor celule inflamatorii. Manifestările fiecărei reacții alergice depind foarte mult de localizare și de momentul eliberării mediatorului.

URTICARIA ȘI ANGIOEDEMUL

DEFINIȚIE

Urticaria și angioedemul pot apărea separat sau împreună.

Urticaria implică numai zonele superficiale ale dermului, caracterizându-se prin placarde bine circumscrise cu margini ridicate speringinoase având centrul albicios și care pot conflua.

Angioedemul implică straturile profunde ale tegumentului, inclusiv țesutul subcutanat. Clasificarea urticariei – angioedemului se concentrează asupra mecanismelor diferite care provoacă boala clinică și este utilă pentru diagnosticul diferențial (vezi Tabelul 167-1).

FIZIOPATOLOGIE

Se caracterizează prin formarea unui edem masiv la nivelul dermului (și al țesutului subcutanat în angioedem). Probabil că edemul este cauzat de creșterea vasopermeabilității determinate de eliberarea mediatorilor din mastocite sau alte populații de celule.

TABELUL 167-1 CLASIFICAREA URTICARIEI ȘI A ANGIOEDEMULUI

1. Dependente de IgE
   a. Sensibilitate specifică la antigen (polenuri, alimente, medicamente, fungi, mucegaiuri, veninuri de himenoptere, helminți)
   b. Fizice: dermografism, frig, solare
   c. Autoimune
2. Mediate de bradikinină
   a. Angioedem ereditar: deficiența de inhibitori C1: nul (tip 1) și nefuncțional (tip 2)
   b. Angioedem dobândit: deficiența de inhibitori C1: inhibitor anti-idiotip și anti-C1
   c. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
3. Mediate de complement
   a. Vasculita necrotizantă
   b. Boala serului
   c. Reacții la produsele de sânge
4. Neimunologice
   a. Agenți direcți de eliberare din mastocite (opiacee, antibiotice, curara, D-tubocurarină, substanțe de contrast în radiologie)
   b. Agenți care modifică metabolismul acidului arahidonic (aspirina și medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, coloranți azo și benzoați)
5. Idiopatic

DIAGNOSTIC

Anamneza este importantă, acordând o atenție specială posibilei expuneri la alergeni din mediu şi/sau alimentari. Urticaria vasculitică persistă în mod tipic de obicei > 72 de ore, în timp ce urticaria convenţională are o durată < 48 de ore.

- Teste cutanate pentru antigene alimentare şi/sau inhalatorii.
- Provocare fizică, de exemplu cu stimuli vibratori sau temperatură scăzută.
- Examene de laborator: nivelul complementului, VSH (niciun VSH crescut, nici hipocomplementemia nu se observă în urticaria sau angioedemul mediat de IgE), testarea inhibitorului C1 (C1 INH) pentru deficiența de antigen C1 INH (tipul 1) sau o proteină nefuncțională (tipul 2) dacă anamneza sugerează angioedemul ereditar; teste pentru crioglobuline, antigen pentru hepatita B şi anticorpi; evaluarea autoanticorpilor.
- Poate fi necesară biopsia cutanată.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferenţial se face cu dermatita atopică, sensibilitatea de contact, mastocitoza cutanată (urticaria pigmentată), mastocitoza sistemică.

PROFILAXIE

Dacă este posibil, se identifică şi se evită agentul declanşator.

TRATAMENT — Urticaria și angioedemul

- Antihistaminicele H_1 sunt eficace, de exemplu, clorfeniramină până la 24 mg p.o. pe zi; difenhidramină 25-50 mg p.o. x 4/zi; hidroxizin 40-200 mg p.o. pe zi; ciprohepatidină 8-32 mg p.o. pe zi; sau cele cu efect sedativ scăzut sau fără efect sedativ: loratidin 10 mg p.o. pe zi; tidin 5 mg p.o. pe zi; fexofenadin până la 180 mg p.o. pe zi; cetirizină 5-10 mg p.o. pe zi; levocetirizină 5 mg p.o. pe zi.
- Antagoniştii receptorilor pentru leukotriene pot fi adăugaţi la tratament: de exemplu, montelukast 10 mg pe zi sau zafirlukast 20 mg x 2/zi.
- Glucocorticoizii topici nu au valoare în tratamentul urticariei şi/sau angioedemului. Glucocorticoizii sistemici sunt evitaţi în tratamentul urticariei idiopatice, indusă de alergeni, sau în cea fizică, din cauza toxicității lor de lungă durată.

RINITA ALERGICĂ

DEFINIȚIE

Rinita alergică este o afecțiune inflamatorie caracterizată prin strănut, rinoree şi obstrucţia căilor nazale; se poate asocia cu prurit conjunctival şi faringian, lăcrimare şi sinuzită. Rinita alergică sezonieră este de obicei cauzată de expunerea la polenuri, provenite în special de la ierburi, copaci sau mucegaiuri. Rinita alergică perenă este de obicei cauzată de contactul cu praful din casă (care conține alergeni proveniți de la acarieni) şi părul de animale.

FIZIOPATOLOGIE

Fixarea polenului şi a altor alergeni pe mucoasa nazală la un individ sensibilizat duce la activarea mastocitelor sensibilizate cu IgE, rezultând eliberarea de mediatori care cauzează hiperemia mucoasei, tumefiere şi transsudat. Inflamaţia suprafeței mucoasei nazale probabil că permite pătrunderea în profunzimea țesuturilor a alergenilor, unde intră în contact cu mastocitele perivenulare. Obstrucţia ostiumurilor sinusale determină apariţia unei sinuzite secundare,

cu sau fără suprainfecţie bacteriană.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe o anamneză corectă, corelată cu momentul polenizării sezoniere a plantelor într-o anumită zonă; trebuie acordată atenție specială altor agenţi potenţial sensibilizanţi, de exemplu, părul de animale.

- Examen fizic: mucoasa nazală este umedă sau eritematoasă; pot fi prezenţi polipii nazali; conjunctiva poate fi inflamată sau edemaţiată; de asemenea, pot fi prezente manifestări ale altor afecţiuni alergice (de exemplu, astm bronşic, eczemă).
- Teste cutanate pentru antigene inhalatorii şi/sau alimentare.
- Secreţiile nazale sunt bogate în eozinofile; prezența neutrofilelor pot sugera infecţia.
- IgE serice specifice şi totale (evoluate prin teste imunologice) pot fi crescute.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al rinitei alergice include: rinita vasomotorie, IRS, expunere la agenţi iritanţi, edem al mucoasei nazale în sarcină, rinită medicamentoasă, rinită nealergică cu eozinofile, rinită cauzată de agenţi α-adrenergici.

PREVENŢIE

Identificarea şi evitarea expunerii la alergeni agresori reprezintă măsurile de profilaxie pentru rinita alergică.

TRATAMENT Rinita alergică

- Antihistaminicele mai vechi (de exemplu, clorfeniramină, difenhidramină) sunt eficiente, dar produc sedare şi tulburări psihomotorii (reducerea coordonării mână-ochi şi afectarea capacităţii de a conduce automobilul). Antihistaminicile mai noi (de exemplu, fexofenadin, loratadin, desloratadine, cetirizin, levocetirizin, olopatid, bilastin şi azelastin) sunt la fel de eficiente, dar au efect sedativ mai redus şi sunt mai specifice H_1.
- Simpatomimeticile orale, de exemplu, pseudoefedrina 30-60 mg p.o. pe zi, pot agrava hipertensiunea arterială; preparatele combinate antihistaminic/decongestionant pot echilibra efectele secundare şi îmbunătăţesc confortul pacientului.
- Vasoconstrictoare topice – trebuie utilizate cu moderaţie din cauza congestiei de rebound şi a rinitei cronice asociate cu utilizare prelungită.
- Glucocorticoizii topici intranazali, de exemplu, beclometazonă, 2 spray-uri în fiecare nară x 2/zi, sau fluticazon, 2 spray-uri în fiecare nară x 4/zi.
- Montelukast, 10 mg pe zi, este aprobat pentru rinita sezonieră şi perenă.
- Terapia de hipersensibilizare, dacă tratamentul e mai conservator, nu este eficace.

MASTOCITOZA SISTEMICĂ

DEFINIŢIE

Mastocitoza sistemică este o afecţiune sistemică, definită prin hiperplazia mastocitelor; în general, implică măduva hematogenă, pielea, mucoasa gas-

trointestinală, ficatul şi splina. Se clasifică în: (1) silenţioasă, (2) asociată cu o afecţiune hematologică, (3) agresivă, (4) leucemia cu mastocite şi (5) sarcomul cu mastocite.

FIZIOPATOLOGIE ŞI MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale mastocitozei sistemice sunt cauzate de ocuparea tisulară de către o masă de mastocite, răspunsul tisular la această masă (fibroză) şi eliberarea unor substanţe bioactive care acţionează atât la nivel local (urticaria pigmentară, crampe abdominale, gastrită, ulcer peptic), cât şi distal (cefalee, prurit, înroşirea feţei, colaps vascular). Manifestările clinice pot fi agravate de: alcool, utilizarea de narcotice (de exemplu, codeină), ingestia de AINS.

DIAGNOSTIC

Deşi diagnosticul de mastocitoză este suspectat pe baza datelor clinice şi de laborator, confirmarea este obţinută doar pe baza biopsiei tisulare (de obicei, biopsie de măduvă hematogenă). Criteriile diagnostice pentru mastocitoza sistemică sunt listate în Tabelul 167-2. Examenele de laborator care ajută în susţinerea diagnosticului de mastocitoza sistemică includ: măsurarea nivelului urinar sau sangvin al produşilor celulelor mastocitare, de exemplu histamină, metaboliţi ai histaminei, ai prostaglandinei D_2 (PGD_2) sau triptaza mastocitară. Alte examene includ o scanare a osului, un examen al scheletului şi studii radiologice ale tractului gastrointestinal. Diagnosticul diferenţial necesită excluderea altor tulburări congestive (de exemplu, sindrom carcinoid, feocromocitom).

TRATAMENT Mastocitoza sistemică

- Antihistaminice H_1 şi H_2.
- Inhibitori de pompă protonică pentru hipersecreţia gastrică.
- Cromolin sodic p.o. pentru diaree şi dureri abdominale.
- AINS (la pacienţii nealergici) sunt utile pentru blocarea producţiei de PGD_2.
- Glucocorticoizii sistemici pot fi utili, dar se asociază frecvent cu complicaţii.

TABELUL 167-2 CRITERIILE DE DIAGNOSTIC PENTRU MASTOCITOZA SISTEMICĂ[a]

Major: infiltrate dense multifocale de mastocite în măduva hematopoietică sau alte țesuturi extracutanate cu confirmarea prin imunodetecția triptazei sau metacromazie
Minore: morfologie anormală a mastocitelor care au forme de fus și/sau nuclei multilobați sau excentrici
Fenotip aberant al suprafeței celulare mastocitare, cu exprimarea Cd 25 și CD 2 (receptor IL-2) pe lângă C 117 (c-kit)
Detectarea unei mutații în codonul 816, la nivelul celulelor sangvine periferice, celulele măduvei hematopoietice sau țesutului lezat
Triptaza serică totală (în mare parte alfa) > 20 ng/mL

[a] Diagnosticul necesită fie un criteriu major și unul minor, fie trei criterii minore.

- Hidroxurea pentru a reduce linia celulelor precursoare mastocitare, poate fi eficientă în mastocitoza sistemică agresivă.
- Chimioterapia se administrează în leucemia evidentă.

Pentru mai multe informații, vezi Austen K. F.: Allergies, Anaphylaxis, and Systemic Mastocytosis, cap. 317, p. 2707, în HPIM-18.

CAPITOLUL 168

Boli cu deficiențe imunitare primare

DEFINIȚIE

Imunodeficiențele primare sunt afecțiuni genetice care pot implica toate aspectele posibile ale răspunsului imunitar, de la ereditar prin adaptativ, precum diferențierea celulară, funcția efectoare și reglarea imunitară (Tabelul 168-1). Consecințele imunodeficienței primare variază considerabil în funcție de moleculele care sunt defecte și includ vulnerabilitatea la infecție cu microorganisme patogene și oportuniste, răspunsul imunopatologic, cum ar fi alergia, linefoproliferarea și autoimunitatea, și creșterea riscului de neoplazie. Localizarea și microorganismele cauzale ajută adesea clinicianul în stabilirea diagnosticului.

DIAGNOSTIC (VEZI TABELUL 168-2)

CLASIFICARE (TABELUL 168-1)

DEFICIENȚELE SISTEMULUI IMUNITAR ÎNNĂSCUT

Reprezintă aproximativ 10% dintre toate imunodeficiențele primare (Tabelul 168-1).

DEFICIENȚELE SISTEMULUI IMUNITAR ADAPTATIV

Sindroamele deficienței limfocitelor T

Imunodeficiența severă combinată (SCID-Severe Combined Immunodeficiency) reprezintă un grup de imunodeficiențe primare rare, caracterizate printr-o blocare profundă a dezvoltării celulelor T ca o consecință a deficienței intrinseci. Consecințele clinice apar la 3-6 luni de la naștere. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt: candidoza orală recurentă, insuficiența creșterii, diaree prelungită, infecții cu *Pneumocystis jiroveci*. Au fost identificate șase mecanisme cauzative:

- Deficiența de semnalizare a citokinelor: SCID reprezintă 40-50% dintre cazuri cu absența celulelor T și NK. Acești pacienți au o deficiență a lanțului

TABELUL 168-1 CLASIFICAREA IMUNODEFICIENȚELOR PRIMARE

Deficiențe ale sistemului imunitar înnăscut	
• Celule fagocitare	
– Producție afectată; neutropenia congenitală severă (SCN)	
– Asplenia	
– Adeziune afectată: deficiența adeziunii leucocitare (LAD)	
– Tulburări de distrugere: boala glumerulomatoasă cronică (CGD)	
• Receptorii imunității dobândite și transducția semnalului	
– Defecte ale semnalizării receptorului Toll-like	
– Susceptibilitate mendeliană la boala micobacteriană	
• Deficiențele complementului	
– Calea clasică, alternativă și lectina	
– Faza litică	
Deficiențe ale sistemului imunitar adaptattiv	
• Limfocite T	
– Tulburări de dezvoltare	Imunodeficiența combinată severă (SCID) Sindromul DiGeorge
– Tulburări ale supraviețuirii, migrației, funcției	Imunodeficiența combinată severă Sindromul de hiper-IgE (autozomal dominant) Deficiența de ligand CD 40 Sindromul Wiskott-Aldrich Ataxia-telangiectazia și alte deficiențe de repara-re ADN
• Limfocite B	
– Tulburări de dezvol-tare	Agamglobulinemia XL sau AR
– Afectarea funcției	Sindromul de hiper-IgM Imunodeficiența comună variabilă (CVID) Deficiența de IgA
Defecte de reglare	
• Imunitate ereditară	Sindrom autoinflamatori (în afara scopului acestui capitol) Colită severă
• Imunitate adaptativă	Limfochistiocitoza hemofagocitară (HLH) Sindromul de limfoproliferare autoimună Autoimunitatea și boala inflamatorie (ALPD) (IPEX, APECED)

Abrevieri: APECED, displazia ectodermică candidozică poliendocrinopatică autoimună; AR, autozomal recesiv; IPEX, sindromul enteropatic poliendocrinopatic imunodereglat X-linkat; XL, X-linkat.

TABELUL 168-2 CELE MAI UTILIZATE TESTE PENTRU DIAGNOSTICUL IMUNODEFICIENȚELOR PRIMARE (IDP)

Test	Informație	IDP
Hemoleucogramă și morfologie celulară	Număr de neutrofile	↓Neutropenie congenitală gravă, ↑↑ LAD
	Număr de limfocite*	ID celulelor T
	Eozinofilie	WAS, sindromul de hiper-IgE
	Corpi Howell-Jolly	Asplenia
Radiografie toracică	Umbră timică	SCID, sindromul DiGeorge
	Joncțiuni costocondrale	Deficiența de denozin deaminază
Radiografie osoasă	Terminații metafizare	Hipoplazia de cartilaj și păr
Nivelul imunoglobulinelor serice	IgG, IgA, IgM	ID celulelor B
	IgE	Sindromul de hiper-IgE, WAS, ID celulelor T
Fenotip limfocitar	Numărul de limfocite B șiT	ID celulelor T, agamalobolinemia
Reacție de fluorosecență cu dihidroradomină Reacția de reducere a albastrului de tetrazolium (NBT)	Producerea de specii reactive de oxigen de către PMN	Boala glomerulomatoasă
CH 50, AP 50	Calea clasică și alternativă a complementului	Deficiențe de complement
Ecografie abdominală	Dimensiunile splinei	Asplenia

* Numărul normal variază cu vârsta. De exemplu, numărul de limfocite este între 3 000 și 9 000/µL de sânge sub vârsta de 3 luni și între 1 500 și 2 000/µL la adult.

Abrevieri: ID, imunodeficiență; LAD, deficiența de adeziune leucocitară, PMN, leucocite polimorfonucleare; SCID, imunodeficiența combinată severă; WAS, sindromul Wiskott-Aldrich.

gama al receptorilor pentru interleukinele 2, 4, 7, 9, 15, 21. Același fenotip observat în SCID X-linkată poate fi moștenit și ca boală autozomal recesivă determinată de mutații la nivelul genei pentru proteinkinaza-JAK 3.

- Deficiența metabolismului purinelor: aproximativ 20% dintre pacienții cu SCID prezintă deficiență de adenozin deaminază (ADA) determinată de mutații la nivelul genei ADA.
- Rearanjamente defectuoase ale receptorilor celulelor B și T: reprezintă 20-30% dintre cazurile de SCID. Cele mai multe deficiențe implică genele

activatoare pentru recombinază (RAG-1, RAG-2), proteinkinaza ADN-dependentă, ADN-ligaza 4 şi deficienţe Cernunnos.

- Semnalizare defectuoasă a receptorului (pre-) celulelor T în timus: deficienţă rară a subunităţilor CD 3 asociate cu (pre-) TCR şi CD 45.
- Disgenezie reticulară: extrem de rară; este determinată de deficienţa adenilat kinazei 2.
- Deficienţa eliberării limfocitelor. Eliberarea deficientă a celulelor T din timus este rezultatul deficienţei coroninei-1A.

TRATAMENT **Imunodeficienţa severă combinată**

Tratamentul curativ se bazează pe transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT).

Alte imunodeficienţe primare legate de celulele T

- Sindromul DiGeorge: dezvoltarea deficitară a timusului.
- Sindromul de hiper-IgE.
- Deficienţa de ligand CD 40.
- Sindromul Wiskoot-Aldrich.
- Ataxia-telangiectazia şi alte deficienţe de reparare a ADN-ului.

TRATAMENT **Alte imunodeficienţe legate de celulele T**

Tratamentul este complex şi în mare măsură experimental. În unele dintre aceste afecţiuni, un rol important are HSCT. Vaccinurile vii şi transfuziile de sânge care conţin celule viabile trebuie strict evitate. Profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci* trebuie luată în considerare la anumiţi pacienţi cu deficienţă severă a celulelor T.

Sindroame de deficienţă a limfocitelor B

Deficienţele care afectează celulele B sunt cele mai comune imunodeficienţe primare, reprezentând aproximativ 60-70% dintre toate cazurile. Producerea defectuoasă de anticorpi predispune la infecţii bacteriene piogene invazive, precum şi la infecţii pulmonare şi sinusale recurente. Absenţa completă a producţiei de anticorpi (agamaglobulinemia) predispune la infecţii enterovirale diseminate cauzând meningoencefalită; hepatită şi o afecţiune asemănătoare dermatomiozitei. Diagnosticul se bazează pe determinarea nivelului Ig serice.

- Agamaglobulinemia: este produsă de o mutaţie X-linkată a genei pentru tirozinkinaza Bruton (Btk) în 85% dintre cazuri.
- Sindromul de hiper-IgM: la cei mai mulţi pacienţi, acest sindrom este produs de un defect X-linkat al genei care codează ligandul CD 40. Pacienţii prezintă nivel seric normal sau crescut de IgM, cu nivel scăzut sau absent de IgG şi IgA.
- Imunodeficienţa variabilă comună (CVID): este un grup eterogen de sindroame caracterizate prin niveluri serice scăzute ale unuia sau mai multor izotipuri Ig. Prevalenţa este estimată la un caz din 20 000 de persoane. În afară de infecţii, pacienţii mai pot prezenta limfoproliferare, leziuni glomerulomatoase, colită, boli autoimune mediate de anticorpi şi limfoame.
- Deficienţa izolată de IgA: este cea mai frecventă imunodeficienţă; afectează o persoană din 600. Majoritatea indivizilor afectaţi nu prezintă o creştere a

incidenței infecțiilor; anticorpii împotriva IgA pot determina anafilaxie în timpul transfuziilor de sânge sau plasmă; poate evolua la CVID.
- Deficiența selectivă de anticorpi contra antigenelor polizaharidice.

TRATAMENT **Sindroame de deficiență a celulelor B/imunoglobulinelor**

Tratamentul constă în administrarea i.v. de imunoglobuline (doar la pacienții care prezintă infecții bacteriene recurente și deficit de IgG):
- Se începe cu o doză de 400-500 mg/kg corp, administrate la fiecare 3-4 săptămâni.
- Doza se ajustează pentru a menține nivelul IgG la 800 mg/dL.
- Administrarea s.c. de obicei o dată pe săptămână este luată în considerare la anumiți pacienți.

DEFECTE DE REGLARE

Sunt imunodeficiențe primare rare, dar descrise din ce în ce mai bine, care determină dereglarea hemostaziei sistemului imunitar fie izolate, fie în asociere cu creșterea vulnerabilității la infecții (Tabelul 168-1).

Pentru mai multe informații, vezi Fischer A.: Primary Immune Deficiency Diseases; cap. 316, p. 2695, în HPIM-18.

CAPITOLUL 169
LES, AR și alte boli de țesut conjunctiv

BOLILE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

DEFINIȚIE

Bolile țesutului conjunctiv reprezintă un grup de afecțiuni variate care au anumite trăsături comune, incluzând inflamația pielii, a articulațiilor și a altor structuri bogate în țesut conjunctiv, precum și afectarea imunoreglării, inclusiv producerea de autoanticorpi și anomalii ale imunității mediate celular. Deși pot fi definite entități clinice distincte, manifestările pot varia considerabil de la un pacient la altul și caracteristicile clinice se pot suprapune.

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC (LES)

DEFINIȚIE ȘI PATOGENEZĂ

LES este o boală de cauză necunoscută în care țesuturile și celulele sunt distruse de autoanticorpii atașați de țesuturi și de complexe imune. Factorii genetici, de mediu și hormonali sexuali ar putea avea importanță patogenică. Apar hiperactivitatea celulelor B și T, producția de anticorpi cu specificitate pentru determinanții antigenici nucleari și anomalii ale funcției celulelor T.

MANIFESTĂRI CLINICE

90% dintre pacienţi sunt femei, de obicei la vârsta procreaţiei; este mai frecventă la negrii decât la albi. Evoluţia bolii este adeseori caracterizată de perioade de exacerbare care alternează cu perioade de remisiune. Teoretic poate implica orice sistem de organe, iar severitatea bolii poate varia foarte mult. Manifestările clinice includ:

- Constituţionale – oboseală, febră, stare de rău generală, scăderea în greutate.
- Cutanate – erupţii (în special rash-ul malar „în fluture"), fotosensibilitate, vasculită, alopecie, ulceraţii orale.
- Artrită – inflamatorie, simetrică, neerozivă.
- Hematologice – anemie (poate fi hemolitică), neutropenie, trombocitopenie, limfadenopatie, splenomeglie, tromboze venoase sau arteriale.
- Cardiopulmonare – pleurită, pericardită, miocardită, endocardită. De asemenea, pacienţii au risc crescut de infarct miocardic, de obicei din cauza aterosclerozei accelerate.
- Nefrita – clasificarea este în primul rând histologică (Tabelul 319-2, p. 2727, în HPIM-18).
- GI – peritonită, vasculită.
- Neurologice – sindroame organice cerebrale, convulsii, psihoze, cerebrită

Lupusul indus medicamentos

Tabloul clinic şi imunologic este similar LES spontan, dar este indus de anumite medicamente, în special procainamidă, ioniazidă, clorpromazină, metildopa, minociclină, agenţi anti-TNF. Manifestările clinice sunt predominant constituţionale, articulare şi pleuropericardice; afectarea SNC şi renală este rară. Toţi pacienţii au anticorpi antinucleari (ANA); pot fi prezenţi anticorpi antihistone, dar anticorpii anti-ADN_{ds} şi hipocomplementemia se întâlnesc rar. Întreruperea medicamentului incriminat determină ameliorarea simptomelor.

EVALUARE

- Anamneză şi examinare clinică.
- Prezenţa ANA este trăsătura cardinală, dar un test ANA (+) nu este specific pentru LES. Evaluarea de laborator trebuie să includă: hemoleucograma, VSH, ANA şi subtipurile ANA (anticorpi anti-ADN_{ds} , anti-S_m, anti-R_o, anti-L_a, antihistone), nivelul complementului (c 3, C 4, CD 50), imunoglobuline serice, VDRL, TP, TPT, anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic, analiza urinei.
- Examene radiografice adecvate.
- ECG.
- Se ia în considerare biopsia renală dacă există semne de glomerulonefrită.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe patru sau mai multe criterii (vezi Tabelul 319-3, p. 2728, în HPIM-18).

TRATAMENT Lupusul eritematos sistemic

Alegerea terapiei se bazează pe tipul şi severitatea manifestărilor bolii. Scopul este controlul puseelor acute, severe şi dezvoltarea strategiilor de întreţinere în care simptomele să fie suprimate la un nivel acceptabil.

Opțiunile de tratament depind de: (1) dacă boala pune viața pacientului în pericol sau este susceptibilă de a produce afectare organică, (2) dacă manifestările sunt reversibile, și (3) cea mai bună abordare pentru prevenirea complicațiilor bolii și ale tratamentului (Fig. 319-2, p. 2729, și Tabelul 319-5, p. 2732, în HPIM-18).

TRATAMENTE CONSERVATOARE PENTRU BOALA CARE PUNE VIAȚA PACIENTULUI ÎN PERICOL

- AINS (de exemplu, ibuprofen 400-800 mg 3-4/zi). Trebuie avute în vedere complicațiile renale, GI și cardiovasculare.
- Antimalarice (hidroxiclorochina 400 mg/zi) – ameliorează manifestările constituționale, cutanate și articulare. Examenele oftalmologice sunt necesare înainte de și în cursul tratamentului pentru a exclude toxicitatea oculară.
- Belimumab (10 mg/kg corp i.v. în săptămânile 0, 2, 4, apoi lunar) – este un inhibitor specific al stimulatorului limfocitelor B (BlyS). Nu se administrează în LES sever (nefrită sau afectare SNC) și se administrează cu precauție la pacienții cu boală activă ușoară până la moderată.

TRATAMENTE PENTRU LES GRAV

- Glucocorticoizi.
- Agenți citotoxici/imunosupresivi – se adaugă la glucocorticoizi în tratamentul LES grav.
  1. Ciclofosfamidă – administrată în pulsterapie i.v. 500-700 mg/m^2 x 6 luni, urmată de tratament de întreținere cu mycofenolat-mofetil sau azatioprină. Studiile europene au demonstrat că administrarea de ciclofosfamidă 500 mg la 2 săptămâni, 6 doze este eficientă, dar rămâne de demonstrat dacă aceste date pot fi aplicate la populația SUA.
  2. Mycofenolat-mofetil – 2-3 g/zi; datele privind eficacitatea sunt limitate la nefrită. O mare parte dintre pacienții negri par să răspundă la mycofenolat-mofetil în comparație cu ciclofosfamidă.
  3. Azatioprina – pare să fie eficientă, dar răspunsul terapeutic este lent.

ARTRITA REUMATOIDĂ (AR)

DEFINIȚIE ȘI PATOGENEZĂ

AR este o afecțiune multisistemică cronică de etiologie necunoscută, caracterizată prin sinovită inflamatorie persistentă, implicând de obicei articulațiile periferice simetrice. Deși distrugerea cartilajului, eroziunile osoase și deformarea articulațiilor sunt semnele distinctive, evoluția AR poate fi destul de variabilă. A fost observată o asociere cu HLA-DR 4; în inițierea bolii, sunt implicați atât factorii genetici, cât și cei de mediu. Progresia AR este un eveniment imunologic în care leziunea articulară este cauzată de hiperplazia sinovială, infiltrarea limfocitară a țesutului sinovial și producția locală de citokine și chemokine prin activarea limfocitelor, a macrofagelor și a fibroblastelor.

MANIFESTĂRI CLINICE

Prevalența AR este de aproximativ 0,5-10% din populație, femeile sunt afectate de aproximativ trei ori mai frecvent ca bărbații; prevalența crește cu vârsta, debutul este cel mai frecvent în a patra și a cincea decadă de viață.

Manifestări articulare

Caracteristică este poliartrita simetrică a articulaţiilor periferice cu durere, tumefiere şi sensibilitate la nivelul articulaţiilor afectate; redoarea matinală este frecventă; cele mai frecvent afectate articulaţii sunt cele interfalangiene proximale (PIP) şi metacarpofalangiene (MCP); odată cu inflamaţia persistentă, pot apărea deformări articulare.

Manifestări extracelulare

Cutanate – noduli reumatoizi, vasculită.

Pulmonare – noduli, fibroză interstiţială, bronşiolită obliterantă – penumonie organizată (BOOP), pleurită, sindromul Caplan [AR sero (+) asociat cu pneumoconiaza].

Oculare – keratoconjunctivita sicca, episclerita, sclerită.

Hematologice – anemie, sindromul Felty (splenomegalie şi neutropenie).

Cardiace – pericardită, miocardită.

Neurologice – mielopatie secundară, boli spinale cervicale, blocaj, vasculită.

EVALUARE

- Anamneză şi examinare fizică concentrată pe articulaţii.
- Factorul reumatoid (FR) este prezent la > 66% dintre pacienţi; prezenţa sa se corelează cu AR gravă, noduli, manifestări extracelulare.
- Anticorpi anti-proteină citulinată ciclică (anti-CCP) au o sensibilitate similară, dar specificitatea este mai mare ca a FR; sunt mai utili în AR timpurie; sunt prezenţi în special la pacienţii cu boală agresivă şi cu tendinţă la dezvoltarea eroziunilor osoase.
- Alte date de laborator: hemoleucogramă, VSH.
- Analiza lichidului sinovial – este utilă pentru excluderea infecţiei şi a arterei cu depunere de cristale.
- Evaluarea radiografică – osteopenie juxtaarticulară, îngustarea spaţiului articular, eroziuni marginale. Este necesară şi o radiografie toracică.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul nu este dificil la pacienţii cu boală tipică stabilită. Criteriile de clasificare au fost revizuite în anul 2010 (Tabelul 321-1, p. 2745, în HPIM-18).

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial se face cu: guta, LES, artrita psoriazică, artrita infecţioasă, osteoartrita, sarcomul.

TRATAMENT Artrita reumatoidă

Scopurile terapiei AR sunt: ameliorarea durerii, reducerea inflamaţiei, îmbunătăţirea/menţinerea funcţiei, prevenirea afectării cronice a articulaţiilor şi controlul implicaţiilor sistemice. Este o tendinţă în creştere de tratare agresivă a AR de timpuriu în evoluţia bolii (Tabelul 321-2, p. 2748-2749, HPIM-18). Toate tratamentele pentru AR au o toxicitate individuală, ceea ce impune un screening pretratament şi monitorizare.

- Educaţia pacientului în ceea ce priveşte afecţiunea, protejarea articulaţiilor.
- Fizioterapie şi terapie ocupaţională – creşterea forţei musculaturii periarticulare; se iau în considerare o serie de instrumente osteopedice şi de asistenţă.

- Aspirină sau AINS.
- Glucocorticoizi administrați intraarticular.
- Glucocorticoizi sistemici.
- Medicamente antireumatice care modifică boala (DMARD) – de exemplu, metotrexat, hidroxiclorochină, sulfasalazină, leflunoid.
- Terapii biologice.
- Agenți modulatori ai TNF (etanercept, infliximib, adalimumab, golimumab, certolizumab) – sunt eficienți în controlul AR la mulți dintre pacienți; pot încetini rata de progresie a leziunii articulare radiografice și scăderea dizabilității, dar trebuie administrați cu prudență din cauza infecțiilor grave și a toxicității individuale.
- Abatacept (CTLA 4-IG) – inhibă activarea celulelor T; se poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.
- Rituximab – anticorp chimeric anti-CD 20 care epuizează celulele B mature; a fost aprobat pentru tratamentul AR.
- Tocilizumab – anticorp monoclonal umanizat anti-receptor IL-6.
- Anakinra – antagonist al receptorului IL-1 aprobat pentru AR, dar utilizat rareori din cauza eficacității clinice modeste.
- Tratament chirurgical – poate fi luat în considerare pentru afectarea funcțională gravă cauzată de deformările articulare.

SCLEROZA SISTEMICĂ (SCLERODERMIA)

DEFINIȚIE ȘI PATOGENEZĂ

Scleroza sistemică (SS) este o afecțiune multisistemică, de cauză necunoscută, caracterizată prin fibroza pielii (sclerodermie) și implicarea specifică a organelor interne (în special tractul GI, plămânii, inima și rinichii). Patogenia este neclară; sunt implicate mecanisme imunologice care determină afectarea endoteliului vascular și activarea fibroblastelor.

MANIFESTĂRI CLINICE

- *Cutanate* – edem urmat de fibroza pielii (în special la nivelul extremităților, al feței, al trunchiului); telangiectazie; calcinoză; fenomen Raynaund.
- *Artralgii și/sau artrită.*
- *GI* – hipomotilitate esofagiană; hipofuncție intestinală.
- *Pulmonare* – fibroză, hipertensiune pulmonară, alveolită.
- *Cardiace* – pericardită, cardiomiopatie, tulburări de conducere.
- *Renale* – hipertensiune, criză/insuficiență renală.

Pot fi identificate două forme distincte:

1. SS cutanată difuză – dezvoltarea rapidă a fibrozei cutanate simetrice la nivelul extremităților proximale și distale, al feței și trunchiului. Riscul de apariție a bolii viscerale timpurii în cursul evoluției este crescut.
2. SS cutanată limitată – se caracterizează prin prezența fenomenului Raynaund cu mult timp înainte de apariția altor manifestări; afectarea pielii este limitată la degete (sclerodactilie), extremitatea distală și față; are un prognostic mai bun; o formă de SS limitată are trăsăturile sindromului CREST (calcinoză, fenomen Raynaund, tulburări de motilitate esofagiană, sclerodactilie, telangiectazie).

EVALUARE

- Anamneză și examinare fizică, acordându-se o atenție specială tensiunii arteriale (care caracterizează boala renală).
- Date de laborator: VSH, ANA (pattern anticentromer asociat cu SS limitată), anticorpi specifici, de exemplu, antitopoizomerază I (Scl.70), analiza urinei. Au fost descriși autoanticorpi corelați cu trăsături clinice specifice (Tabelul 323-3, p. 2760, HPIM-18).
- Examene radiologice: radiografie toracică, examen radiologic Gi baritat dacă este indicat, radiografia mâinii (care poate evidenția resorbțiile distale și calcinoza).
- Examene adiționale: ECG, ecografie, teste funcționale pulmonare, biopsia cutanată.

TRATAMENT Scleroza sistemică

- Educarea pacientului în ceea ce privește purtarea de haine călduroase, stoparea fumatului, măsuri antireflux.
- Blocantele canalelor de calciu (de exemplu, nifedipină) sunt indicate în fenomenul Raynaund. Alte medicamente cu beneficii potențiale sunt: sildenafil, losartan, nitroglicerină, fluoxetină, bosentan, simaptectomie digitală.
- Inhibitorii ECA sunt importanți pentru controlul hipertensiunii arteriale și limitarea progresiei bolii renale.
- Pentru refluxul esofagian, se recomandă antiacide, antagoniști H_2, omeprazol și metoclopramid.
- D-penicilamina are beneficii controversate în reducerea fibrozei cutanate și prevenirea afectării organelor; nu s-au demonstrat efecte benefice la doze > 125 mg la fiecare două zile.
- Glucocorticoizii nu și-au demonstrat eficacitatea în întârzierea progresiei SS; sunt indicați pentru miozita inflamatorie sau pericardita; doze înalte administrate de timpuriu se pot asocia cu precipitarea insuficienței renale.
- Ciclofosfamida – îmbunătățește funcția pulmonară și supraviețuirea la pacienții cu alveolită.
- Eprostenolul (prostaciclină) și bosentanul (antagonist al receptorului endotelină-1) pot ameliora hemodinamica cardiopulmonară la pacienții cu hipertensiune pulmonară.

BOALĂ MIXTĂ DE ȚESUT CONJUNCTIV (MCTD)

DEFINIȚIE

MCTD este un sindrom caracterizat printr-o combinație de trăsături clinice similare celor din LES, SS, polimiozită și AR; uneori, este asociată prezența de titruri înalte de anticorpi circulanți anti-ribonocleoproteină nucleară (RNP). Există controverse dacă MCTD este o entitate clinică distinctă sau un subtip de LES sau SS.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele MCTD sunt: fenomenul Raynaund, poliartrita, tumefacția mâinilor, fibroza pulmonară, miopatia inflamatorie. În aproximativ 25% dintre cazuri apare afectare renală. Modificările de laborator includ: titruri înalte ale ANA, niveluri foarte înalte de RNP, FR pozitiv la 50% dintre pacienți.

EVALUARE

Similară evaluării LES sau SS.

TRATAMENT **Boală mixtă de țesut conjunctiv**

Sunt publicate date puține. Tratamentul se bazează pe manifestări cu o abordare asemănătoare cu cea pentru LES/SS/polimiozită/AR.

SINDROMUL SJÖGREN

DEFINIȚIE

Sindromul Sjögren este o afecțiune imunologică cu distrugerea limfocitară progresivă a glandelor exocrine ce determină cel mai frecvent uscăciune simptomatică a ochilor și a gurii; se poate asocia cu manifestări extraglandulare; afectează predominant femeile de vârstă mijlocie; poate fi primară sau secundară când apare în asociere cu alte boli autoimune.

MANIFESTĂRI CLINICE

- *Constituționale*: stare de oboseală.
- *Afectare oculară* – keratoconjunctivită sicca (KCS) și xerostomia.
- *Uscăciunea altor structuri* – mucoasa nazală, vaginală, trahee, piele.
- *Manifestări extraglandulare* – artralgie/artrită, fenomen Raynaund, limfadenopatie, pneumonită interstițială, vasculită (de obicei, cutanată), nefrită, limfom.

EVALUARE

- Anamneză și examinare fizică – cu atenție specială asupra examenului cavității bucale, ocular, limfatic, și a prezenței altor afecțiuni autoimune.
- Prezența autoanticorpilor este trăsătura caracteristică a bolii (ANA, FR, anti-R_o, anti-L_a).
- Alte teste de laborator – VSH; hemoleucogramă; teste funcționale renale, hepatice și tiroidiene; electroforeza proteinelor serice (SPEP) (frecvent hipergamaglobulinemie sau gamopatie monoclonală); analize urinare.
- Examenul cavității bucale – flux salivar nestimulat, examen dentar.
- Biopsia glandelor salivare labiale – evidențiază infiltrația limfocitară și distrugerea țesutului glandular.

DIAGNOSTIC

Au fost stabilite criteriile de diagnostic intervenționale pe baza trăsăturilor clinice și de laborator (vezi tabelul 324-5, p. 2772, în HPIM-18).

TRATAMENT **Sindromul Sjögren**

- Control regulat stomatologic și oftalmologic.
- Uscăciunea ochilor – lacrimi artificiale, unguente oftalmice lubrifiante, stimulare locală cu picături de adenozin monofosfat ciclic sau ciclosporină.
- Xerostomia – lichide în cantități mici și dese, dropsuri fără zahăr.
- Pilocarpină sau cevimelină – pot fi utile în manifestările de uscăciune a mucoaselor.

- Hidroxiclorochină – utilă pentru artralgii.
- Glucocorticoizi – nu sunt utili pentru manifestările de uscăciune a mucoaselor, dar sunt eficienţi în tratamentul manifestărilor extraglandulare.

SINDROMUL ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI (APS)

DEFINIȚIE

APS este o trombofilie dobândită mediată de autoanticorpi, caracterizată prin tromboze arteriale sau venoase recurente şi/sau complicaţii obstetricale, în prezenţa autoanticorpilor împotriva unor proteine plasmatice ce se fixează pe fosfolipide (PC). Poate apărea singur (primar) sau în asociere cu alte afecţiuni autoimune (secundar).

MANIFESTĂRI CLINICE

Constau în manifestări trombotice şi complicaţii obstetricale (Tabelul 320-1, p. 2737, HPIM-18). APS fulminantă (CAPS) este o boală tromboembolică rapid progresivă care implică trei sau mai multe organe şi care are o evoluţie severă.

EVALUARE

Pentru diagnostic, se fac teste de coagulare, timp parţial de tromboplastină, timpul de coagulare cu kaolin, timpul de diluţie Russell cu venin de viperă; alte teste sunt: titrul anticorpilor anticardiolipidici, glicoproteinelor β_2, protrombinei. Se recomandă efectuarea a două teste, la un interval de 12 săptămâni.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul necesită cel puţin un criteriu clinic şi un criteriu de laborator.

TRATAMENT **Sindromul anticorpilor antifosfolipidici**

- După primul eveniment trombotic, se administrează warfarină toată viaţa, urmărind menţinerea INR între 2,5 şi 3,5.
- Pentru prevenirea complicaţiilor sarcinii, se recomandă aspirină 80 g/zi în asociere cu heparină. Imunoglobulinele i.v. (IVIG) pot, de asemenea, să prevină avortul.
- Pentru APS fulminant se recomandă IVIG, anti-CD 20 şi antitrombotice (fondaparinux sau rivaroxaban).

Pentru mai multe informații, vezi Hahn B. H.: Systemic Lupus Erythematosus, cap. 319, p. 2724; Shah A., St. Clair E. W.: Rheumatoid Arthritis, cap. 321, p. 2738; Varga J.: Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders, cap. 323, p. 2757; Moutsoporelos H. M., Tzioufas A. G.: Sjögren syndrome, cap. 324, p. 2770; şi Moutsoporelos H. M., Vlachoyiannopoulos P. G.. Antiphrospholipid Antibody Syndrome, cap. 320, p. 2736, p. 2736, în HIPM-18.

CAPITOLUL 170
Sindroame vasculitice

DEFINIȚIE ȘI PATOGENIE

Vasculita este un proces clinicopatologic caracterizat prin inflamația şi lezarea vaselor sangvine, compromiterea lumenului vascular cu producerea de ischemie. Manifestările clinice depind de mărimea şi localizarea vasului afectat. Majoritatea sindroamelor vasculitice par să fie mediate de mecanisme imune. Vasculita poate fi limitată la un singur organ (primară) sau secundară unui alt proces patologic. Sindroamele vasculitice unice pot fi foarte diferite în ceea ce priveşte trăsăturile clinice, severitatea bolii, trăsăturile histologice şi tratamentul.

SINDROAME VASCULITICE PRIMARE

Granulomatoza cu poliangeită (Wegener)

Este o vasculită granulomatoasă a tractului respirator superior şi inferior asociată cu glomerulonefrită; leziunile căilor aeriene superioare care afectează nasul şi sinusurile pot determina apariţia de secreţii nazale purulente sau sangvinolente, ulceraţii ale mucoasei, perforaţia septului nazal şi distrugerea cartilajului (nasul în şa). Implicarea pulmonară poate să fie asimptomatică sau pot apărea tuse, hemoptizie, dispnee; se poate produce şi afectare oculară; glomerulonefrita poate evolua rapid, fără simptome şi poate duce la insuficienţă renală.

Sindromul Churg-Strauss

Este o vasculită granulomatoasă care implică sisteme de organe multiple, în special plămânul; se caracterizează prin astm bronşic, eozinofilie periferică, infiltrarea eozinofilică tisulară; poate apărea glomerulonefrita.

Poliarterita nodoasă (PAN)

În această afecţiune sunt implicate arterele musculare de mărime medie; se asociază frecvent cu anevrism arteriografic; afectează de obicei arterele renale, ficatul, tractul GI, nervii periferici, tegumentele, inima; se poate asocia cu hepatita B.

Poliangeita microscopică

Este o vasculită a vaselor mici, care poate afecta glomerulii şi plămânii; de asemenea, pot fi afectate şi vasele de mărime medie.

Arterita cu celule gigantice

Este o inflamaţie a arterelor medii şi mari; afectează în principal artera temporală, dar şi vasele sistemice de dimensiuni mari. Simptomele sunt: cefalee, claudicaţia maseterilor/a limbii, durere la nivelul scalpului, febră, simptome musculoscheletice (polimialgia reumatică); este o complicaţie determinată de afectarea vaselor oculare.

Arterita Takayaste

Este o boală inflamatorie a arterelor de calibru mare, cu predilecție marcată pentru arcul aortic și ramurile sale; afectează în special femeile tinere și se caracterizează prin simptome inflamatorii sau ischemice la nivelul brațelor și al gâtului, simptome inflamatorii sistemice, insuficiență aortică.

Purpura Henoch-Schönlein

Se caracterizează prin implicarea tegumentelor, a tractului GI, a rinichilor; apare mai ales la copii și poate recidiva după o remisiune inițială.

Vasculita crioglobulinemică

Majoritatea cazurilor se asociază hepatitei C în care un răspuns aberant imun determină formarea de crioglobuline; se caracterizează prin vasculită cutanată, artrită, neuropatie periferică și glomerulonefrită.

Vasculita cutanată idiopatică

Vasculita cutanată este definită în sens larg ca inflamația vaselor sangvine dermice; în 70% dintre cazuri este cauzată de o boală subiacentă (vezi „Sindroame vasculitice secundare" mai jos), iar 30% sunt idiopatice.

Alte sindroame vasculitice

- Boala Kawasaki (sindromul adenopatic cutaneumucos)
- Vasculita izolată a sistemului nervos central
- Sindromul Behçet
- Sindromul Cogan
- Sindromul poliangeitei suprapusă parțial

SINDRAOME VASCULITICE SECUNDARE

- Vasculita indusă medicamentos
- Boala serului
- Vasculite asociate cu infecții, neoplazii, boli reumatice

EVALUARE (VEZI FIG. 170-1)

- Anamneză și examinare fizică minuțioasă – cu referire specială la manifestările ischemice și simptomele/semnele inflamatorii sistemice.
- Examen de laborator – sunt importante pentru evaluarea implicării organice: hemoleucogramă completă, VSH, teste funcționale renale, examenul urinei. Pentru excluderea altor afecțiuni, sunt necesare: ANA, factorul reumatoid, anti-GBM, serologie pentru hepatita B/C, HIV.
- Autoanticorpii antineutrofilici citoplasmatici (ANCA) se asociază cu granulomatoza cu poliangeită (Wegener), poliangeita microscopică; sunt prezenți și la unii pacienți cu sindrom Churg-Strauss; prezența ANCA este adjuvantă și titrarea lor nu poate înlocui biopsia ca metodă diagnostică sau pentru ghidarea tratamentului.
- Examene radiologice – trebuie efectuată radiografia toracică, chiar în absența simptomelor.
- Diagnostic – de obicei, se poate baza doar pe arteriogramă sau biopsia organului afectat.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Este orientat de manifestările de organ. În unele situații, include infecții și neoplazii, care trebuie excluse înainte de începerea tratamentului imunosupresiv.

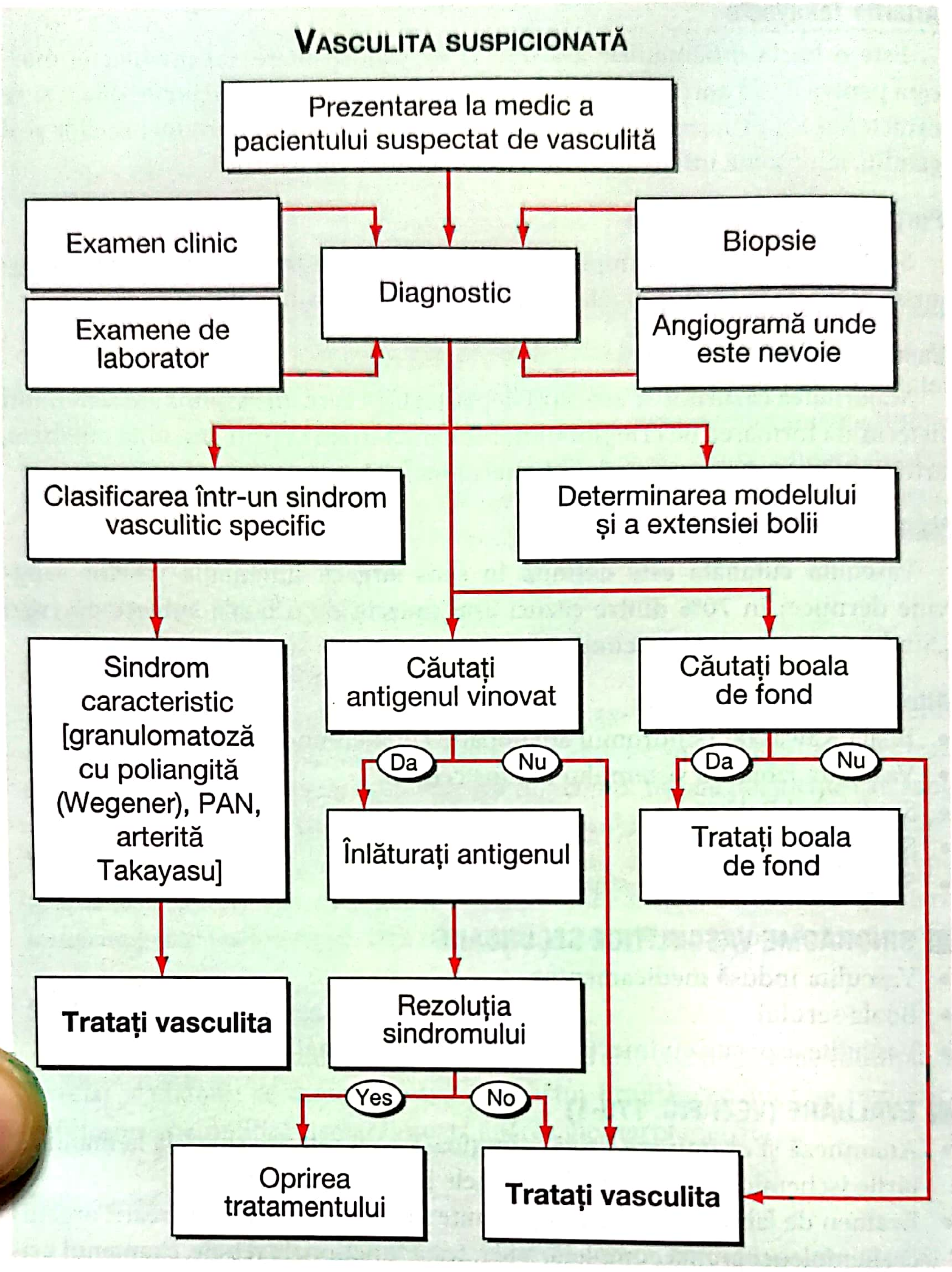


FIGURA 170-1 Algoritm pentru abordarea unui pacient cu suspiciune diagnostică de vasculită. PAN, poliartrita nodoasă.

De asemenea, trebuie acordată atenție bolilor care pot imita vasculitele (Tabelul 170-1).

TRATAMENT **Sindroamele vasculitice**

Tratamentul se bazează pe sindromul vasculitic specific și pe severitatea manifestărilor. Tratamentul imunosupresiv trebuie evitat în afecțiunile care rareori determină disfuncție ireversibilă a sistemelor de organe sau care, de obicei, nu răspund la acești agenți (de exemplu, vasculita cutanată izolată). Medicamentele antivirale joacă un rol important în tratamentul

TABELUL 170-1 AFECȚIUNI CARE POT IMITA VASCULITA

Boli infecțioase
Endocardita bacteriană
Infecția gonococică diseminată
Histoplasmoza pulmonară
Coccidioidomicoza
Sifilisul
Boala Lyme
Febra pătată a Munților Stâncoși
Boala Whipple
Cogulopatii/microangiopatii trombotice
Sindromul anticorpilor antifosfolipidici
Purpura trombotică trombocitopenică
Neoplazii
Mixomul atrial
Limfomul
Carcinomatoza
Intoxicații medicamentoase
Cocaina
Amfetamina
Alcaloizi de ergot
Metisergid
Arsenic
Sarcoidoza
Boala ateroembolică
Boala cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture)
Amiloidoza
Migrena

vasculitei asociate cu hepatita B sau C. Glucocorticoizii singuri pot controla arterita cu celule gigantice și arterita Takayasu. Tratamentul care asociază glucocorticoizii cu un alt medicament imunosupresor este foarte important în sindroamele cu afectare multiorganică gravă, în special glomerulonefrita activă. Medicamentele cel mai frecvent utilizate sunt:

- Prednison 1 (mg/kg corp)/zi inițial, apoi doza se scade treptat.
- Ciclofosfamidă 2 (mg/kg corp)/zi, ajustată pentru a evita leucopenia severă. Pentru minimizarea afectării vezicii urinare, medicamentul se administrează dimineața, cu o cantitate mare de lichid. Ciclofosfamidă administrată intravenos (15 (mg/kg corp) 3 doze la 2 săptămâni, apoi la

3 săptămâni) poate, de asemenea, să inducă remisiunea, dar se asociază cu o rată crescută de recidivare. Tratamentul trebuie să dureze 3-6 luni, apoi se face tranziția către terapia de întreținere cu metotrexat sau azatioprină).

- Rituximab 375 (mg/m^2)/săptămână, 4 săptămâni. Este la fel de eficient ca ciclofosfamida în inducerea remisiunii granulomatozei cu polianegită (Wegener) sau a poliangeitei microscopice. Nu există studii clare despre rata de remisiune, siguranța administrării pe termen lung și frecvența repetării dozei.
- Metotrexatul în doze săptămânale de maximum 25 mg poate fi folosit pentru a induce remisiunea la pacienții cu granulomatoză cu poliangeită (Wegener) sau poliangeită microscopică care au o boală ce nu pune imediat viața în pericol sau care nu tolerează ciclofosfamida. De asemenea, poate fi folosit în menținerea remisiunii după inducerea cu ciclofosfamidă. Nu se utilizează în insuficiența renală sau hepatopatie cronică.
- Azatioprina 2 (mg/kg corp)/zi este mai puțin eficientă în tratamentul bolii active, dar este utilă în tratamentul de întreținere al remisiunii după inducerea cu ciclofosfamidă.
- Micofenolat mofetil (1000 mg x 2/zi) este mai puțin eficient ca azatioprina în menținerea remisiunii, dar reprezintă o opțiune de tratament la pacienții care nu tolerează sau au prezentat recăderi la metotrexat și azatioprină.
- Plasmafereza poate avea un rol adjuvant în glomerulonefrita rapid progresivă.

Pentru mai multe informații, vezi Langford C. A., Fauci A. S.: The Vasculitis Syndromes, cap. 326, p. 2785, în HPIM-18.

CAPITOLUL 171
Spondilita anchilozantă

DEFINIȚIE

Spondilita anchilozantă este o boală inflamatorie cronică și progresivă care afectează scheletul axial, având ca trăsătură caracteristică sacroileita (de obicei, bilaterală). De asemenea, pot fi afectate articulațiile periferice și structuri extra-articulare. Boala afectează mai frecvent bărbații în a doua sau a treia decadă de viață, există o asociere puternică cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B 27.

MANIFESTĂRI CLINICE

- *Durere și redoare în zona lombară* – nu se ameliorează în clinostatism, adesea prezentă noaptea, forțând pacientul să se ridice din pat, se agravează dimineața, se ameliorează cu mișcare, are debut insidios, durata este > 3 luni (adesea numite simptome de durere lombară „inflamatorie").

- *Artrita extraaxială* – articulaţia şoldului şi a umărului – 25-35%, alte articulaţii periferice – până la 30%, adeseori asimetric.
- *Durere toracică* – din cauza implicării scheletului toracic şi a inserţiilor musculare.
- *Durere extra/justaarticulară* – cauzată de „entezită", inflamaţie la nivelul inserţiei osoase a tendoanelor şi ligamentelor; afectează frecvent marele trohanter, crestele iliace, tuberozita ischiatică, tuberculii tibiali, calcaneul.
- *Manifestări extraarticulare*—uveita anterioară acută la circa 20% dintre pacienţi, aortita, insuficienţa aortică, inflamaţia GI, tulburări de conducere cardiacă, amiloidoza, fibroza pulmonară bilaterală a lobilor superiori.
- *Simptome constituţionale* – febră, stare de oboseală, scădere în greutate.
- *Complicaţii neurologice* – legate de fractura/dislocaţia (poate apărea chiar la traumatisme minime), subluxaţia atlanto-axială (poate determina compresie medulară), sindromul de coadă de cal.

EXAMEN FIZIC

- Sensibilitate crescută la nivelul articulaţiilor implicate.
- Diminuarea expansiunii toracice.
- Diminuarea flexiei anterioare a coloanei lombare (testul Schober).

EVALUARE

- Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) şi proteina C reactivă crescute la majoritatea pacienţilor.
- Anemie uşoară.
- Factor reumatoid şi ANA negative.
- Determinarea HLA-B 27 poate fi utilă la pacienţii cu semne şi simptome de durere lombară inflamatorie, dar examen radiologic normal.
- Examinarea radiologică: efectuată precoce, poate fi normală. Articulaţiile sacroiliace: de obicei, afectarea este simetrică. Eroziuni osoase cu „pseudolărgirea" spaţiului articular, urmate de fibroză şi anchiloză. Coloana vertebrală: aspect de vertebre „pătrate", sindesmofite, osificarea inelului fibros şi a ligamentului longitudinal anterior, determinând aspectul de „coloană de bambus". Zonele afectate de entezită se pot osifica, devenind vizibile pe radiografie. RMN este procedura de elecţie când radiografia simplă nu evidenţiază modificările sacroiliace şi poate arăta inflamaţia articulară timpurie, modificările la nivelul cartilajului şi tumefierea măduvei osoase.

DIAGNOSTIC (TABELUL 171-1)

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial se face cu spondiloartropatiile asociate cu artrita reactivă, artrita sporiazică, artrita enteropatică (Tabelul 171-2) şi cu hiperostoza scheletică idiopatică difuză.

TRATAMENT Spondilita anchilozantă

- Programele de exerciţii fizice pentru menţinerea posturii şi a mobilităţii sunt foarte importante.
- S-a demonstrat că agenţii modulatori TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) supresează evoluţia bolii şi îmbunătăţesc funcţia.
- AINS (de exemplu, indometacin 75 mg cu eliberare lentă, o dată de două ori pe zi) sunt utile pentru majoritatea pacienţilor.

TABELUL 171-1 CRITERIILE ASAS PENTRU CLASIFICAREA SPONDILOARTRITEI (PENTRU A FI APLICATĂ LA PACIENȚII CU DURERE LOMBARĂ ≥ 3 LUNI ȘI VÂRSTA DE DEBUT < 45 DE ANI)[a]

Sacroileita la examinările imagistice plus ≥ 1 trăsătură a SpA	sau	HLA-B 27 plus ≥ 2 trăsături a SpA
Sacroileita la examinările imagistice • Inflamație activă (acută) pe RMN foarte sugestivă pentru sacroileita asociată SpA[b] *și/sau* • Sacroileita definită radiologic conform criteriilor New York modificate[c]		Trăsături ale SpA • Durere lombară inflamatorie[d] • Artrită[e] • Entezită (călcâi)[f] • Uveită anterioară[g] • Dactilită[e] • Psoriazis[e] • Boală Crohn sau colită ulcerativă[e] • Răspuns bun la AINS[h] • Antecedente heredocolaterale de SpA[i] • HLA-B 27 • Proteină C reactivă crescută[j]

[a] Sensibilitate 85%, specificitate 84%. Ramura imagistică (sacroileita) are o sensibilitate de 66% și o specificitate 97%.
[b] Edemul măduvei hematogene și/sau STIR (Short-Tau Inversion Recovery) sau imaginea T1 amplificată cu gadoliniu.
[c] Grad bilateral ≥ 2 sau grad unilateral 3 sau 4.
[d] Vezi textul pentru criterii.
[e] Trecut sau prezent, diagnosticat de un medic.
[f] Durere sau sensibilitate în trecut sau în prezent la examinarea inserției calcaneene a tendonului lui Achile sau a fasciei plantare.
[g] Anterioară sau în prezent, confirmată de un medic oftalmolog.
[h] Ameliorarea evidentă a durerii lombare la 24-48 de ore după o doză completă de AINS.
[i] Rude de gradul întâi sau al doilea cu spondilită anchilozantă (SA), psoriazis, uveită, artrită reactivă (Are) sau boală inflamatorie intestinală (BII).
[j] După excluderea altor cauze de creștere a nivelului proteinei C reactive.
Abrevieri: ASAS, Societatea internațională de evaluare a spondilartritelor (Assessment of Spondyloarthritis International Society); AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; SpA, spondilartrită.
Sursă: după M. Rudwalit și colab.: *Ann Rheum DIS*, 68.777, 2009. Copegright 2009, cu permisiunea BMJ Publishing Grop L[td].

- Sulfasalazină 2-3 g/zi are beneficii modeste, în special în artrita periferică.
- Metotrexatul este utilizat frecvent, dar nu pare a fi eficace.
- Nu există studii bine documentate în ceea ce privește rolul glucocorticoizilor sistemici.
- Glucocorticoizii administrați intraarticular sunt utilizați pentru entezita persistentă sau sinovita periferică. În unele cazuri, se pot administra glucocorticoizi intraocular pentru uveită cu imunosupresie sistemică; intervenția chirurgicală este necesară pentru corecția deformărilor articulare grave.

TABELUL 171-2 CRITERIILE PENTRU SPONDILOARTRITĂ ALE GRUPULUI DE STUDIU EUROPEAN PENTRU SPONDILOARTROPATII (ESSG)[a]

Durere lombară inflamatorie[b]	*sau*	Sinovită
		• Asimetrică *sau*
	și	• Predominantă la extremitățile inferioare

Unul sau mai multe dintre următoarele criterii:

- Istoric familial de SpA[b]
- Psoriazis[b]
- Boală Crohn sau colită ulcerativă[c]
- Uveită negonococică, cervicită sau diaree acută în decurs de o lună înainte de artrită.
- Dureri fesiere alternante[d]
- Entezită[b]
- Sacroileită la examenul radiografic[b]

[a] Sensibilitate > 85%, specificitate > 85%.
[b] Vezi definiția în Tabelul 171-1.
[c] Anterioară sau în prezent, diagnosticată de un medic și confirmată prin endoscopie sau radiografie.
[d] Dureri anterioare sau, în prezent, alternând între regiunea gluteală stângă sau dreaptă. SpA, spondiloartrită.
Sursă: după M. Dougados și colab.; J. Sieper J și colab. Copyright 2009, cu permisiunea BMJ Publishing Gropu L[td].

Pentru mai multe informații, vezi Taurog J. D.: The Spondyloarthritis, cap. 321, p. 2774, în HPIM-18.

CAPITOLUL **172**
Artrita psoriazică

DEFINIȚIE

Artrita psoriazică este o artrită cronică inflamatorie care afectează 5-30% dintre pacienții cu psoriazis. Unii pacienți, în special cei cu spondilită, sunt purtători ai antigenului de histocompatibilitate HLA-B 27. De obicei, debutul psoriazisului precede dezvoltarea bolii articulare; aproximativ 15-20 dintre pacienți dezvoltă artrită înainte de debutul bolii cutanate. 90% dintre pacienții cu artrită psoriazică prezintă modificări ale unghiilor.

MODELE DE IMPLICARE ARTICULARĂ

În artrita psoriazică sunt cinci modele de implicare articulară:

- *Oligoartrita asimetrică*: implică adeseori articulațiile interfalangiene distale/proximale (DIP/PIP) de la mâini și picioare, genunchi, articulația pumnului,

gleznele; „degete în cârnați" pot fi prezente, reflectând inflamația tecii tendonului.

- Poliartrita simetrică (40%) – asemănătoarei artritei reumatoide, dar factorul reumatoid este negativ și lipsesc nodulii reumatoizi.
- Implicare predominantă a articulațiilor DIP (15%): se asociază foarte frecvent cu modificări unghiale.
- Artrita „mutilantă" (3-5%): formă agresivă, distructivă de artrită cu deformarea severă a articulațiilor și distrugeri osoase masive.
- Spondilita și/sau sacroileita: implicarea axială este prezentă la 20-40% dintre pacienții cu artrită psoriazică; poate apărea în absența artritei periferice.

EVALUARE

- Teste negative pentru factorul reumatoid.
- Anemie hipoproliferativă, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută.
- Poate fi prezentă hiperuricemia.
- Infecția cu HIV trebuie suspicionată la pacienții cu formă fulminantă de boală.
- Lichid sinovial inflamator și biopsie fără caracteristici specifice.
- Modificările radiologice includ: eroziuni osoase, anchiloză osoasă, zone de resorbție osoasă la nivelul falangelor terminale, deformare de tip „toc în călimară" (proliferare osoasă la baza falangei distale cu osteoliza capetelor osoase), schelet axial cu sacroileită, sindesmofite nemarginale asimetrice.

TABELUL 172-1 CRITERIILE CASPAR (CRITERII DE CLASIFICARE PENTRU ARTRITA PSORIAZICĂ)[a]

Pentru a îndeplini criteriile CASPAR, un pacient trebuie să prezinte boală articulară inflamatorie (articulații, coloană vertebrală sau entezită) cu ≥3 puncte pentru fiecre dintre următoarele cinci categorii:
1. Dovezi de psoriazis actual[b, c], antecedente personale de psoriazis sau antecedente familiale de psoriazis[d].
2. Distrofie unghială psoriazică tipică[e] observată la examinarea fizică curentă.
3. Test negativ pentru factorul reumatoid.
4. Fie dactilită curentă[f], fie antecedente personale de dactilită confirmată de un medic reumatolog.
5. Dovezi radiografice de neoformație osoasă[g] juxtaarticulară la nivelul mâinii sau al piciorului.

[a] Specificitate de 99% și sensibilitate de 91%.
[b] Pentru psoriazisul curent, se atribuie 2 puncte, iar pentru celelalte caracteristici se atribuie 1 punct.
[c] Psoriazis cutanat sau al scalpului prezent la momentul examinării, confirmat de un medic dermatolog sau reumatolog.
[d] Antecedente de psoriazis la o rudă de gradul întâi sau al doilea.
[e] Onicoliză, depresiuni punctiforme sau hiperkeratoză.
[f] Tumefacția întregului deget.
[g] Osificare în apropierea marginilor articulației, excluzând formarea de osteofite.

Sursă: după Taylor W. și colab.: *Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study*. Arthritis Rheum, 54: 2665, 2006.

DIAGNOSTIC (TABELUL 172-1)

TRATAMENT **Artrita psoriazică**

- Tratamentul coordonat este direcţionat pentru tegument şi articulaţie.
- Educarea pacientului, terapie fizică şi ocupaţională.
- Agenţii modulatori ai TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) pot ameliora boala cutanată şi articulară, întârziind progresia radiografică.
- Aletacept în combinaţie cu metotrexat este eficace în boala cutanată şi articulară.
- AINS
- Corticosteroizii administraţi intraarticular – sunt eficace în unele cazuri. Corticosteroizii administraţi sistemic se utilizează rareori deoarece pot induce exacerbarea leziunilor cutanate după întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu săruri de aur şi antimalarice este încă în studiu, rezultatele fiind controversate.
- Metrotrexatul 15-25 mg/săptămână şi sulfasalazină 2-3 g/zi au eficacitate clinică, dar nu împiedică eroziunea articulară.
- Medicamentul leflunoid poate fi eficace în boala cutanată şi articulară.

Pentru mai multe informaţii, vezi Taurog J. D.: The Spondyloarthritides, cap. 325, p. 2774, în HPIM-18.

CAPITOLUL 173
Artrita reactivă

DEFINIŢIE

Artrita reactivă se referă la artrita nepurulentă care complică o infecţie cu orice localizare în organism. Termenul a fost utilizat în special pentru spondiloartropatiile apărute ca urmare a infecţiilor enterale şi urogenitale, întâlnite predominant la indivizii cu antigen de compatibilitate HLA-B 27.

PATOGENEZĂ

Aproximativ 85% dintre pacienţi au aloantigenul HLA-B 27. Se crede că la un individ cu fond genetic adecvat, artrita reactivă poate fi declanşată de o infecţie enterală cu unul dintre următorii agenţi patogeni: *Shigella, Salmonella, Yersinia* şi *Compylobacter*, o infecţie genitourinară cu *Chlamydia trachomatis* şi, posibil, infecţii produse de alte microorganisme.

MANIFESTĂRI CLINICE

Raportul bărbaţi/femei pentru artrita reactivă urmând unei infecţii enterale este 1:1, în timp ce artrita reactivă după o infecţie genitourinară predomină la bărbaţii tineri. În majoritatea cazurilor, o anamneză atentă va evidenţia în

antecedente prezența unei infecții cu 1-4 săptămâni înaintea debutului simptomelor.

Constituționale – oboseală, stare de rău general, febră, pierdere ponderală.

Artrită – de obicei, acută, asimetrică, oligoarticulară, afectând predominat articulațiile inferioare; poate apărea sacroileita.

Entezita – inflamație la nivelul inserției osoase a tendoanelor și ligamentelor; dactilită sau degetul „în cârnăcior"; fasciită plantară și tendinită achiliană.

Manifestări oculare – conjunctivită de obicei ușoară; rareori, pot apărea uveita, keratita și nevrita optică.

Uretrită – secreție intermitentă; uneori, poate fi asimptomatică.

Alte manifestări urogenitale – prostatită, cervicită, salpingită.

Leziuni musculocutanate – la aproximativ o treime dintre pacienți, apar leziuni nedureroase la nivelul glandului penian (balanită circinată) și al mucoasei orale; keratodermită blenoragică: vezicule cutanate care devin hiperkeratozice, în special pe palme și plante.

Manifestări rare – pleuropericardită, insuficiență aortică, manifestări neurologice, amiloidoză secundară.

Artrita reactivă se asociază cu infecția cu HIV și poate constitui manifestarea inițială a acesteia.

EVALUARE

- Căutarea infecției declanșatoare cu ajutorul culturilor, al serologiei sau al metodelor moleculare, după cum a sugerat clinica.
- Factor reumatoid și ANA negativi.
- Pot apărea anemie ușoară, leucocitoză, VSH crescut.
- În cazurile atipice, poate fi util HLA-B 27
- La toți pacienții trebuie efectuat screeningul pentru HIV.
- Analiza lichidului sinovial – frecvent foarte inflamator; este negativ pentru cristale sau infecție.
- Examen radiografic – pot fi evidențiate eroziuni cu formare de os periostal, osificări, sacroileită (adesea unilaterală).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al artritei reactive se face cu: artrita septică (Gram +/–), artrita gonococică, artrita indusă de cristale, artrita psoriazică.

TRATAMENT Artrita reactivă

- Studiile controlate nu au reușit să demonstreze beneficiul antibioticelor în artrita reactivă. Tratamentul antibiotic prompt al uretritei acute determinate de *chlamydis* poate preveni artrita reactivă ulterioară.
- AINS (de exemplu, indometacin 25-50 mg p.o. x 3/zi) sunt eficace la majoritatea pacienților.
- Glucocorticozi administrați intraarticular.
- Sulfasalazina maximum 3 g/zi, în doze divizate poate fi eficace la pacienții cu artrită persistentă.
- Terapia citotoxică, de exemplu cu azatioprină [1-2 (mg/kg corp)/zi] sau metrotrexat 7,5-15 mg/săptămânal) poate fi luată în considerare pentru boala debilitantă refractară la alte terapii; este contraindicată în infecția cu HIV.

- Agenţii anti-TNF se administrează în cazurile cronice.
- Uveita necesită tratament local sau sistemic cu glucocorticoizi.

PROGNOSTIC

Prognosticul este variabil; 30-60% vor prezenta boală recurentă sau susţinută, 15-25% dezvoltând dizabilităţi permanente..

Pentru mai multe informaţii, vezi Taurog J. D.: The Spondyloarthritides, cap. 325, p. 2774, în HPIM-18.

CAPITOLUL 174
Artroza

DEFINIŢIE

Artroza este o afecţiune caracterizată prin insuficienţă articulară progresivă, în care toate structurile articulare suferă modificări patologice. Caracteristica patologică sine qua non a artrozei este distrugerea cartilajului articular însoţită de îngroşarea şi scleroza subcondrală, apariţia osteofitelor la marginea articulaţiilor, distensia capsulei articulare şi atrofia musculaturii periarticulare. Acestea reprezintă căile care duc la artroză, dar pasul iniţial este adeseori lezarea articulară în cazul insuficienţei mecanismelor de protecţie.

EPIDEMIOLOGIE

Artroza este cea mai frecventă suferinţă articulară. Prevalenţa acestei afecţiuni se corelează strâns cu vârsta şi este mult mai comună la femei decât la bărbaţi. Cei doi factori de risc majori care contribuie la apariţia artrozei sunt: vulnerabilitatea şi încărcarea articulară. Alţi factori importanţi sunt: vârsta, sexul feminin, rasa, factorii genetici, factorii nutriţionali, traumatismele articulare, lezarea anterioară, nealinierea corespunzătoare a formaţiunilor de la nivelul articulaţiei, deficienţe proprioceptive şi obezitatea.

PATOGENEZĂ

Primele modificări în artroză încep în cartilajul articular. Cele două componente majore ale cartilajului sunt: colagenul tip 2, care conferă rezistenţă la rupere, şi agrecanul, care este un proteoglican. În artroză, cartilajul se caracterizează prin depleţia treptată a agrecanului, distrugerea matricei de colagen şi pierderea colagenului de tip 2, ceea ce duce la o vulnerabilitate crescută.

MANIFESTĂRI CLINICE

Artroza poate afecta aproape orice articulaţie, dar apare de obicei la articulaţiile care suportă greutatea şi care sunt utilizate frecvent (genunchi, şold, coloană vertebrală şi mâini). Articulaţiile mâinii cele mai afectate sunt: DIP, PIP sau prima articulaţie carpometacarpială (baza policelui), articulaţiile metacarpofalangiene sunt rareori afectate.

Simptome

- Durere articulară agravată de utilizarea articulației, implicând una sau mai multe articulații (durerea în repaus și durerea nocturnă apar rareori)
- Redoarea articulară care apare după o perioadă de inactivitate sau dimineața poate fi prezentă, dar de obicei are o durată scurtă (< 30 de minute)
- Pierderea mobilității articulare sau limitarea funcțională.
- Instabilitate articulară
- Deformări articulare
- Crepitații osoase („trosnituri")

Examen fizic

- Monoartrită sau oligo/poliartrită asimetrică cronică.
- Tumefacții „osoase" sau ferme ale marginilor articulare, de exemplu, nodulii Heberdin (DIP la mână) sau nodulii Bouchard (PIP la mână).
- Rareori poate apărea o sinovită ușoară, cu revărsat lichidian „rece".
- Crepitații – zgomote la nivelul articulațiilor la mișcări pasive sau active în articulație.
- Deformări; de exemplu, artroza genunchiului (gonartroza) poate afecta compartimentul medial, lateral sau patelofemural, determinând deformări tip valgus sau varus.
- Restricționarea mișcărilor, de exemplu, limitarea rotației interne la nivelul șoldului.
- Modificări neurologice obiective apar în cazul afectării coloanei vertebrale (afectarea discurilor intervertebrale a articulațiilor apofizare și a ligamentelor paraspinale).

EVALUARE

- Examenele de laborator de urină sunt de obicei normale.
- VSH este normal, dar poate fi crescut la pacienții care prezintă sinovită.
- Factorul reumatoid și ANA sunt negativi.
- Lichidul sinovial are culoare galben pai, cu o vâscozitate normală; leucocitele < 1 000/μL, valoare care exclude artrita cu depozit de cristale, artrita inflamatorie sau artrita septică.
- În stadiile precoce, radiografia poate fi normală, dar, pe măsură ce boala progresează, apar: îngustarea spațiului articular, scleroza osului subcondrial, chisturi subcondriale și osteofite. Eroziunile sunt diferite de cele din artrita reumatoidă și cea psoriazică deoarece acestea apar subcondrial de-a lungul zonei centrale a suprafeței articulare.

DIAGNOSTIC

De obicei, se stabilește pe baza pattern-ului de implicare articulară. Modificările radiologice, testele de laborator și modificările lichidului sinovial pot fi utile dacă semnele sugerează o artrită inflamatorie.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al artrozei se face cu: osteonecroza, articulația Charcot, artrita reumatoidă, artrita psoriazică, artrita cu depozit de cristale.

TRATAMENT Artroza

- Scopul tratamentului – reducerea durerii și a handicapului fizic.
- Măsurile nefarmacologice vizează evitarea solicitării excesive a articulației dureroase – educarea pacientului, scăderea în greutate, folosirea adecvată a bastonului sau a altui suport, exerciții izometrice pentru fortificarea

musculaturii periarticulare, orteze/suporturi pentru corectarea alinierii articulare incorecte.

- Unguentul cu capsaicină poate ameliora durerea de genunchi sau mână.
- În cazul acetaminofenului, al salicilaților, al AINS, al inhibitorilor COX-2 – trebuie atent evaluate riscurile și beneficiile pentru fiecare bolnav.
- Tramadolul – poate fi luat în considerare la pacienții ale căror simptome nu pot fi controlate cu AINS; deoarece este un agonist opioid, obișnuirea este o potențială îngrijorare.
- Glucocorticoizii administrați intraarticular – pot produce o ameliorare a simptomelor, dar de scurtă durată.
- Hyaluronanul administrat intraarticular – se poate administra în artroza simptomatică a genunchiului și a șoldului, dar rezultatele studiilor sunt controversate.
- Glucozamina si condroitina, desi comercializate pe scara larga, nu sunt aprobate de FDA pentru tratamentul artrozei deoarece nu li s-a demonstrat stiintific eficacitatea.
- În artroză nu se administrează glucocorticoizii sistemici.
- Lavajul articular și debridarea artrosocpică – pot fi utile la pacienții cu gonartroză la care ruperea meniscului determină simptome mecanice (de exemplu, blocaj). La pacienții care nu prezintă simptome mecanice, aceste două manevre nu aduc ameliorare mai mare decât placebo.
- Chirurgia de protezare articulară poate fi luată în considerare la pacienții cu artroză avansată, cu durere care nu răspunde la tratament și pierderea funcției articulare în cazul căreia tratamentul medical agresiv a eșuat.

Pentru mai multe informații, vezi Felson D.T.: Osteoarthritis, cap. 332, p. 2828, în HPIM-18.

CAPITOLUL 175

Guta, pseudoguta și alte afecțiuni înrudite

GUTA

DEFINIȚIE

Guta este o afecțiune metabolică, afectând cel mai frecvent bărbații de vârstă mijlocie până la cei vârstnici, precum și femeile la menopauză. Hiperuricemia este trăsătura biologică a gutei. Când este prezentă, plasma și lichidele extracelulare se suprasaturează cu acid uric, care, în anumite condiții, se poate cristaliza, rezultând un spectru de manifestări clinice, care apar izolate sau în diferite combinații.

PATOGENEZĂ

Acidul uric este produsul final de degradare al nucleotidelor purinice; producția sa este strâns legată de căile metabolismului purinelor, determinantul

major al rate de biosinteză a acidului uric fiind concentrarea celulară de 5-fosoforibazil-1-pirofosfat (PRPP). Acidul uric este în principal eliminat de rinichi prin mecanisme de filtrare glomerulară, secreţie şi reabsorbţie tubulară. Astfel, hiperuricemia poate apărea într-o varietate largă de situaţii care determină supraproducţia, excreţia redusă de acid uric sau o combinaţie a acestora (Tabelul 359-2, p. 3183, HPIM-18).

Artrita gutoasă acută

Cristalele de urat monosodic (MSU) prezente în articulaţie sunt fagocitate de leucocite; eliberarea de mediatori inflamatori şi enzime lizozomale determină recrutarea de noi fagocite în articulaţie şi inflamaţia sinovială.

MANIFESTĂRI CLINICE

Artrita acută – este de obicei manifestarea clinică timpurie a gutei. În mod tipic, atacul iniţial afectează o singură articulaţie, ulterior devenind poliarticulară. Prima articulaţie metatarsofalangiană (*podagra*) este cel mai frecvent afectată. Guta acută debutează adeseori noaptea, cu durere foarte mare, edem, căldură şi sensibilitate. Atacul descreşte spontan în intensitate după 3 până la 10 zile. Cu toate că unii pacienţi au un singur atac de gută pa parcursul vieţii, majoritatea prezintă recurenţe la intervale care variază ca lungime şi în care nu prezintă acuze articulare. Guta acută poate fi precipitată de: excesele alimentare, traumatisme, intervenţii chirurgicale, consumul excesiv de alcool, tratamentul hipouricemic şi diferite afecţiuni medicale grave (de exemplu, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral).

Artrita cronică – o parte dintre pacienţii bolnavi de gută prezintă o sinovită cronică nesimetrică; rareori poate fi singura manifestare. De asemenea, pot fi prezenţi tofii partiarticulari (agregate de cristale MSU în jurul unei celule gigantice, reacţii inflamatorii); apar în cazurile de gută cronică.

Tofii extraarticulari – apar adeseori la nivelul bursei olecranului, al helixului şi antehelixului urechii, al suprafeţei ulnare şi al antebraţului, al tendonului lui Achile.

Tenosinovita

Nefropatia uriatică – depunerea de cristale MSU în interstiţiul renal şi piramide. Poate determina insuficienţă renală cronică.

Nefropatia acută cu acid uric – este o cauză reversibilă de insuficienţă renală acută cauzată de precipitarea uratului în tubulii renali; risc crescut pentru această afecţiune au pacienţii care primesc tratament citotoxic pentru o neoplazie.

Nefrolitiaza cu acid uric – este responsabilă de 10% dintre litiazele renale în SUA.

DIAGNOSTIC

- Analiza lichidului sinovial – trebuie efectuată pentru a confirma guta chiar dacă aspectul clinic este foarte sugestiv; aspiraţia articulară şi demonstrarea birefringenţei negative a cristalelor de MSU atât intra, cât şi extraarticular la microscopul cu lumină polarizată. Pentru a exclude infecţia, se efectuează coloraţie Gram şi culturi. Cristalele de MSU pot fi, de asemenea, evidenţiate în articulaţiile afectate sau în depozitele tofacee.
- Acidul uric seric – nivelul normal nu exclude guta.
- Acidul uric în urină – excreţia a > 800 mg/zi în condiţiile unei diete normale şi în absenţa administrării de medicamente sugerează hiperproducţia.
- Screening pentru factorii de risc sau sechele – sumar de urină, creatinină serică, teste funcţionale hepatice, glicemie şi lipide; hemoleucogramă completă.
- Dacă se suspicionează supraproducţia, se recomandă măsurarea nivelului eritrocit-hipoxantin-guanin-fosforilbazil-transferaza (HGPRT) şi al PRPP.

- Radiografia articulară – poate evidenția modificări chistice, eroziuni cu margini sclerotice în artrita cronică avansată.
- Dacă se suspicionează litiaza renală se recomandă radiografie abdominală simplă (calculii sunt adeseori radiotransparenți) și uneori pielografie intravenoasă (IVP).
- Analiza chimică a calculilor.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial include: artrita septică, artrita reactivă, artrita cu depunere de calciu pirofosfat dehidrat (CPPD), artrita reumatoidă.

TRATAMENT Guta

HIPERURICEMIA ASIMPTOMATICĂ Doar aproximativ 5% dintre pacienții cu hiperuricemie dezvoltă gută, de aceea în hiperuricemia asimptomatică nu se recomandă tratament medicamentos, cu excepția bolnavilor cu neoplazii care primesc terapie citostatică.

ARTRITA GUTOASĂ ACUTĂ Tratamentul se administrează pentru ameliorarea simptomelor deoarece atacurile sunt autolimitate și se vor rezolva spontan. La fiecare pacient trebuie luată în considerare toxicitatea medicamentelor.

- Analgezie
- AINS – tratamentul de elecție când nu există contraindicații.
- Colchicină – în general, este eficientă în primele 24 de ore de la atac; supradozarea are efecte secundare potențiale grave; este contraindicată în caz de insuficiență renală, citopenie, teste funcționale hepatice > 2 x normal, sepsis. Se administrează p.o. 0,6 mg/zi până la ameliorarea simptomelor, apariția efectelor secundare GI sau la atingerea dozei maxime de 4 mg.
- Glucocorticoizii administrați intraarticular – artrita septică trebuie exclusă înainte de tratament.
- Glucocorticoizii sistemici – pe perioadă scurtă, trebuie luați în considerare la pacienții cu atac gutos poliarticular la care celelalte tipuri de tratament sunt contraindicate și au fost excluse infecția articulară sau sistemică.

MEDICAMENTE PENTRU DIMINUAREA ACIDULUI URIC Indicațiile pentru inițierea terapiei de scădere a acidului uric sunt: artrita gutoasă acută frecvent recurentă, artrita gutoasă poliarticulară, gută tofacee, litiază renală, profilaxie în cursul tratamentului citotoxic. Nu se inițiază acest tratament în timpul unui atac gutos. Inițierea terapiei poate precipita criza; se asociază cu colchicină 0,6 mg/zi, p.o. până când acidul uric este < 5,0 mg/dL, apoi se întrerupe.

1. *Inhibitori ai xantin oxidazei* (alopurinol, febuxotat): scad sinteza de acid uric. Doza de alopurinol se reduce în caz de insuficiență renală. Ambele medicamente au efecte secundare și prezintă interacțiuni medicamentoase.
2. *Medicamente uricozurice* (probenecid, sulfinpirazonă): cresc excreția prin blocarea reabsorbției tubulare a acestuia; sunt ineficiente în insuficiența renală; nu sunt recomandate în următoarele situații: vârstă > 60 de ani, litiază renală, prezența de tofi, excreție urinară crescută de acid uric, profilaxie în timpul terapiei citotoxice.

3. *Pegloticase*: uricază recombinată care scade nivelul acidului uric prin oxidarea uratului la alantoină. Există risc de reacții grave la perfuzie. Se utilizează doar la anumiți pacienți cu gută tofacee cronică refractară la tratamentul convențional.

BOALA CU DEPUNERE DE CALCIU FOSFAT DEHIDRAT (CPPD) (PSEUDOGUTA)

DEFINIȚIE ȘI PATOGENEZĂ

Boala cu depunere de CPPD se caracterizează prin afectarea articulară inflamatorie acută sau cronică, ce afectează în special persoanele vârstnice. Articulaţiile cel mai frecvent implicate sunt genunchii şi alte articulaţii mari. Depozitele de calciu din cartilajul articular (condrocalcinoza) se pot observa pe radiografie; nu întotdeauna se asociază cu simptome.

CPPD este cel mai adesea idiopatică, dar se poate asocia cu alte afecţiuni (Tabelul 175-1).

Cristalele se pare că nu se formează în lichidul sinovial, dar posibil că sunt eliminate din cartilajul articular in spațiul articular, unde sunt fagocitate de neutrofile şi determină un răspuns inflamator.

MANIFESTĂRI CLINICE

- *Artrita acută cu CPPD* – cel mai frecvent afectat este genunchiul, dar poate fi poliarticulară la două treimi dintre pacienţi; articulaţia afectată este eritematoasă, tumefiată, caldă şi dureroasă. Majoritatea pacienţilor prezintă condrocalcinoză.
- *Artropatia cronică* – modificări generative progresive în mai multe articulaţii; se poate asemăna cu artroza. Distribuția articulară sugerează CPPD, cele mai comune localizării fiind genunchiul, articulaţia pumnului, MCP, şold şi umăr.
- *Sinovita proliferativă simetrică* – apare în forme familiale cu debut precoce; din punct de vedere clinic, este similară artritei reumatoide.
- Calcificarea ligamentelor şi a discurilor intervertebrale.
- Stenoza spinală.

TABELUL 175-1 CONDIȚII ASOCIATE CU BOALA CU DEPUNERE DE CPPD

Vârstă
Boli asociate
Hiperparatiroidismul primar
Hemocromatoza
Hipofosfatazia
Hipomagnezemia
Guta cronică
Postmeniscectomie
Displazia epifizară
Ereditatea: slovaci-unguri, spanioli, spanioli-americani (argentinieni[a], columbieni și chilieni), francezi[a], suedezi, olandezi, canadieni, mexicani-americani, italieni-americani[a], germani-americani, japonezi, tunisieni, evrei, englezi[a]

[a] Mutații ale genei *ANKH*.

DIAGNOSTIC

- Analiza lichidului sinovial – demonstrarea prezenței cristalelor de CPPD, care sunt scurte, romboidale sau cuboidale, slab birefringente la microscopia cu lumină polarizată.
- Pe radiografie se evidențiază condrocalcinoza și modificări degenerative (îngustarea spațiului articular, scleroză/chisturi subcondrale).
- La pacienții cu vârsta < 50 de ani trebuie luate în considerare cauzele secundare ale bolii cu depunere de CPPD.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al bolii cu depunere de CPPD se face cu: artroza, AR, guta, artrita septică.

TRATAMENT **Pseudoguta**

- AINS
- Injecții intraarticulare cu glucocorticoizi
- Colchicină (cu eficacitate variabilă)

BOALA CU DEPUNERE DE HIDROXIAPATITĂ CALCICĂ

Hidroxiapatita este principalul mineral din componenta oaselor și dinților. Acumularea anormală poate apărea într-o varietate de circumstanțe clinice (Tabelul 175-2). Hidroxiapatita este un factor important în *umărul Milwaukee*, o artropatie distributivă care apare la persoanele vârstnice (poate apărea și la

TABELUL 175-2 CONDIȚII ASOCIATE CU BOALA CU DEPUNERE DE HIDROXIAPATITĂ CALCICĂ

Vârsta
Artroza
Revărsatul hemoragic al umărului la vârstnici (umărul Milwaukee)
Artropatia distructivă
Tendinită, bursită
Calcinoza tumorală (cazuri sporadice)
Boli asociate
Hiperparatiroidism
Sindromul lapte-alcalin
Insuficiență renală/dializă pe termen lung
Boli ale țesutului conjunctiv (de exemplu, scleroză sistemică, miozită idiopatică, LES)
Calcificare heterotopică secundară afecțiunilor neurologice foarte grave (de exemplu, accident vascular cerebral, lezarea măduvei spinării)
Ereditare
Bursită, artrită
Calcinoză tumorală
Fibrodisplazie osificantă progresivă

Abrevieri: LES, lupus eritematos sistemic.

nivelul articulației genunchiului). Cristalele de hidroxiapatită au dimensiuni mici, pot fi identificate în colorație Wright (violacee) sau în colorație roșu alizarin (roșii strălucitoare). Identificarea definitivă necesită examinare la microscopul electronic sau studii de difracție radiologică. Aspectul radiografic este similar celui din boala cu depunere de CPPD. *Tratamentul* se face cu AINS, aspirații repetate și repausul articulației afectate.

BOALA CU DEPUNERE DE OXALAT DE CALCIU

Cristalele de oxalat de calciu (CaOx) se pot depozita la nivelul articulațiilor în oxaloza primară (afecțiune rară) sau secundară (o complicație a insuficienței renale grave). Sindromul clinic este similar celui din gută și din boala cu depunere de CPPD. *Tratament*: nu este foarte eficient.

Pentru mai multe informații, vezi Burns C. M., Wortman R. L.: Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism, cap. 359, p. 3181; și Schumacher H. R., Chen L. X.: Gout and Other Crystal-Associated Arthropathies, cap. 333, p. 2837, în HPIM-18.

CAPITOLUL 176
Alte afecțiuni musculo-scheletice

ARTRITA ENTEROPATICĂ

Atât artrita periferică, cât și cea axială se pot asocia cu boala inflamatorie a intestinului (IBD) din colita ulcerativă sau boala Crohn. Artrita poate apărea după sau înainte de instalarea simptomelor intestinale. Artrita periferică este episodică și asimetrică; afectează cel mai frecvent genunchii și gleznele. Crizele dispar de obicei după câteva săptămâni și se rezolvă complet fără a leza articulația. Poate apărea entezita (inflamație la nivelul inserției tendoanelor și ligamentelor pe os), cu aspectul caracteristic de deget „în cârnăcior", tendinita alchiliană, fasceita plantară. Afectarea axială se manifestă ca spondilită și/sau sacroileită (adeseori asimetrică). Examenele de laborator sunt nespecifice; factorul reumatoid (FR) este absent; doar 30-70% dintre pacienți sunt HLA-B 27 pozitivi; examenul radiologic al articulațiilor periferice este de obicei normal. Artrita axială este frecvent greu de diferențiat de spondilita anchilozantă.

TRATAMENT Artrita enteropatică

Tratamentul se adresează IBD subiacente; AINS pot ameliora simptomele articulare, dar pot precipita acutizarea IBD; sulfasalazina este eficientă în artrita periferică; tratamentul bolii Crohn cu infliximab sau adalimumab poate ameliora artrita.

BOALA WHIPPLE

Boala Whipple se caracterizează la 75% dintre pacienţi prin artrită, care de obicei precede apariţia altor simptome. Artrita este de obicei oligo- sau poliarticulară, simetrică, tranzitorie, dar se poate croniciza. Manifestările articulare răspund la tratamentul antibiotic.

ARTROPATIA NEUROPATICĂ

Artropatia neuropatică, cunoscută şi ca *articulaţia Charcot*, este o formă severă, distructivă de artropatie cu pierderea sensibilităţii dureroase şi proprioceptive; poate apărea în: neuropatia diabetică, tabes dorsalis, siringomielie, amiloidoză, leziuni ale măduvei spinării sau ale nervilor periferici. Distribuția depinde de boala articulară subiacentă. Revărsatul articular este de obicei neinflamator, dar poate fi hemoragic. Radiografia evidenţiază fie resorbție osoasă, fie formarea de os nou, cu dislocare şi fragmentare osoasă.

TRATAMENT Artropatia neuropatică

Obiectivul tratamentului este stabilizarea articulară; artrodeza unei articulaţii instabile poate ameliora funcţia.

POLICONDRITA RECIDIVANTĂ

Policondrita recidivantă este o afecţiune idiopatică, ce se caracterizează prin inflamaţia recurentă a structurilor cartilaginoase. Manifestările principale includ afectarea cartilajului urechilor şi al nasului, cu aspect flasc al urechii şi deformarea „în şa" a nasului; inflamaţia şi colapsul cartilajului bronşic şi traheal; poliartrita episodică asimetrică nedeformantă. Alte manifestări pot fi: sclerita, conjunctivita, irita, keratita, insuficienţa aortică, glomerulonefrita şi manifestări vasculitice sistemice. Debutul este frecvent brusc, cu apariţia inflamaţiei cartilajului în 1-2 localizări. Diagnosticul se bazează pe recunoaşterea modificărilor clinice tipice şi este confirmat prin biopsia cartilajului afectat.

TRATAMENT Policondrita recidivantă

Glucocorticoizii (prednison 40-60 mg/zi, cu reducere treptată a dozei) determină supresia activităţii bolii şi reducerea severităţii/frecvenţei recidivelor. Agenţii citotoxici se administrează doar pacienţilor care nu au răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi sau care necesită doze mari pentru controlul activităţii bolii. La pacienţii cu obstrucţie a căilor aeriene este necesară traheostomia.

OSTEOARTROPATIA HIPERTROFICĂ

Osteoartropatia hipertrofică este un sindrom caracterizat prin neoformare osoasă perostală, degete hipocratice şi artrită. Frecvent se asociază cu boala cronică pulmonară sau hepatică, afecţiuni congenitale cardiace, pulmonare sau cardiace în copilărie; de asemenea, poate fi idiopatică şi familială. Simptomele includ senzaţie de arsură şi durere, în special în extremităţile distale. Radiografia evidenţiază îngroşare periostală cu neoformare osoasă la capătul distal al oaselor lungi.

TRATAMENT Osteoartropatia hipertrofică

Tratamentul acestei afecţiuni constă în identificarea şi tratarea bolii asociate; pentru ameliorarea simptomelor, se folosesc AINS, alte analgezice, vagotomie sau blocarea permanentă a nervului vag.

FIBROMIALGIA

Fibromialgia este o afecţiune frecventă, caracterizată prin dureri musculo-scheletice difuze, redoare, parestezii, tulburări ale somnului şi fatigabilitate, asociate cu numeroase puncte sensibile distribuite difuz. Afectează predominant femeile. Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice; evaluarea evidenţiază punctele dureroase la nivelul ţesuturilor moi, dar nu şi anomaliile articulare obiective prin examen fizic, examene de laborator sau radiografice.

TRATAMENT Fibromialgia

Medicamentele pregabalin, duloxetin şi milnacipran s-au dovedit benefice în fibromialgie. De asemenea, sunt utile benodiazepinele sau antidepresivele triciclice pentru tulburările de somn şi măsurile locale (căldură, masaj, injecţii în punctele dureroase), AINS.

POLIMIALGIA REUMATICĂ (PMR)

PMR este un sindrom clinic caracterizat prin dureri şi redoare matinală la nivelul centurii scapulare, al şoldului sau al gâtului, care durează peste o lună, VSH crescut şi răspuns rapid la doze scăzute de prednison (15 mg/zi). Rareori apare înainte de vârsta de 50 de ani; este mai frecventă la femei. Se poate asocia cu arterita cu celule gigantice (temporală), care necesită tratament cu doze crescute de prednison. Evaluarea trebuie să includă anamneză atentă pentru a evidenţia simptomele sugestive ale arteritei cu celule gigantice (Cap. 170); VSH; examenele de laborator necesare pentru excluderea altor procese sunt: FR, ANA, hemoleucogramă, CPK, electroforeza proteinelor serice, teste funcţionale hepatice, renale şi tiroidiene.

TRATAMENT Polimialgia reumatică

Tratamentul cu prednison, 10-20 mg/zi, ameliorează rapid simptomele, dar trebuie efectuat luni până la ani.

OSTEONECROZA (NECROZA AVASCULARĂ)

Este cauzată de moartea elementelor celulare din os, se pare prin afectarea irigaţiei sangvine. Asocierile frecvente includ tratamentul cu glucocorticoizi, bolile de ţesut conjunctiv, traumatismele, siclemia, embolizarea, alcoolul şi infecţia cu HIV. Zonele cel mai frecvent implicate sunt capul femural şi cel humeral, condilii femurali, tibia proximală. În 50% dintre cazuri, afectarea şoldului este bilaterală. Pacientul se prezintă la medic pentru durere articulară cu debut brusc. Modificările timpurii nu sunt vizibile pe radiografia simplă, dar se văd la RMN; ulterior, apare colapsul osului (semnul semilunei), aplatizarea suprafeţei articulare cu pierderea spaţiului articular.

TRATAMENT Osteonecroza

Evitarea suprasolicitării articulaţiei are beneficii limitate; AINS pentru ameliorarea simptomelor. Pot fi luate în considerare proceduri chirurgicale pentru a îmbunătăţi fluxul sangvin în stadiul incipient al bolii, dar eficacitatea nu este încă bine stabilită; în stadiile tardive poate fi necesară protezarea articulară pentru durerea care nu răspunde la alte tratamente.

AFECȚIUNI PERIARTICULARE

BURSITELE

Bursitele sunt inflamaţii ale bursei, o cavitate cu perete subţire care conţine tendoanele şi muşchii peste proeminenţele osoase. Cele mai frecvente forme de bursită sunt: bursita subacromială şi trohanteriană.

TRATAMENT **Bursita**

Tratamentul constă în îndepărtarea factorilor favorizanţi, repausul zonei afectate, AINS şi injecţii locale cu glucocorticoizi.

TENDINITA

Teoretic, poate implica oricare tendon, dar cel mai frecvent tendoanele care formează calota rotatorilor, în special cel supraspinatus. Durerea este surdă şi persistentă, dar devine severă când tendonul este presat pe acromion.

TRATAMENT **Tendinita**

Tratamentul cu AINS, injectarea locală de glucocorticoizi şi terapia fizică pot fi eficiente. Tendoanele calotei rotatorilor sau tendonul bicepsului se pot rupe, necesitând reparare chirurgicală.

TENDINITA CALCIFICATĂ

Tendinita calcificată este cauzată de depunerea de săruri de calciu în tendon, cel mai frecvent implicat fiind tendonul supraspinatus. Simptomul principal este durerea severă instalată brusc.

CAPSULITA ADEZIVĂ („UMĂRUL ÎNGHEȚAT")

Este rezultatul unor situaţii care impun imobilizare prelungită a articulaţiei umărului. La palpare, umărul este dureros şi sensibil, atât mişcările pasive, cât şi cele active fiind restricţionate.

TRATAMENT **Capsulita adezivă**

Poate apărea o ameliorare spontană; poate fi util tratamentul cu AINS, injecţii locale cu glucocorticoizi şi terapie fizică.

Pentru mai multe informații, vezi Taurog J. D.: The Spondyloarthritides, cap. 325, p. 2774; Crofford L.J.: Fibromyalgia, cap. 335, p. 2849; Langford C. A., Mandell.: Arthrites Associated with Systemic Diseases, and Other Arthritedes, cap. 336, p. 2852; Langford C. A., Gilleland B. C.: Periarticular Disorders of the Extremities, cap. 337, p. 2860; and Langford C. A.: Relapsing Polycondritis, cap. 328, p. 2802, în HPIM-18.

CAPITOLUL 177
Sarcoidoza

DEFINIȚIE

Sarcoidoza este o afecţiune multisistemică inflamatoare de etiologie necunoscută, caracterizată prin prezenţa de granulomatoame necazeoase.

FIZIOPATOLOGIE

Cauza apariţiei sarcoidului este necunoscută; cercetările recente sugerând că apare un răspuns inflamator la un antigen neidentificat la o gazdă susceptibilă genetic. Granulomul este o caracteristică esenţială a sarcoidozei. Răspunsul inflamator iniţial este un influx de celule TCD 4 + (helper) şi o acumulare de monocite activate, determinând eliberarea crescută de citokine şi formarea granulomului. Granulomul se poate resorbi sau poate duce la boală cronică cu dezvoltarea fibrozei.

MANIFESTĂRI CLINICE

În 10-20% dintre cazuri, sarcoidoza este detectată ca o adenopatie hilară asimptomatică. Sarcoidul se manifestă clinic în organele a căror funcţie o afectează sau în care este uşor de observat. *Sindromul Löfgren* include adenopatie hilară, eritem nodos, artrită acută a gleznei (una sau ambele glezne afectate) şi a altor articulaţii, şi uveită.

Manifestările clinice ale sarcoidozei sunt:

- *Plămânul* – este organul cel mai frecvent implicat; dintre pacienţii cu sarcoidoză, 90% au o radiografie pulmonară anormală la un moment dat în cursul evoluţiei bolii. Caracteristicile includ: adenopatie hilară, alveolită, pneumonită interstiţială; pot fi implicate şi căile aeriene, determinând obstrucţia fluxului de aer; boala pleurală şi hemoptizia sunt rare.
- *Ganglionii limfatici* – limfadenopatia toracică apare la 75-90% dintre pacienţi, iar cea extratoracică afectează 15% dintre pacienţi.
- *Pielea* – sarcoidoza afectează pielea în 25% dintre cazuri; leziunile pot fi: eritem nodos, pustule, erupţii maculopapulare, nodului subcutanaţi şi lupus pernio (leziuni bleu-purpurii mătăsoase localizate pe faţă, degete şi genunchi).
- *Ochii* – uveita apare la 30% dintre pacienţii cu sarcoidoză.
- *Tractul respirator superior* – mucoasa nazală este afectată la aproximativ 20% dintre pacienţi, iar laringele la aproximativ 5%.
- *Măduva hematogenă şi splina* – pot apărea anemie uşoară şi trombocitopenie.
- *Ficatul* – biopsia hepatică arată afectarea ficatului în 60 până la 90% dintre pacienţi; rareori disfuncţia hepatică are importanţă clinică.
- *Rinichii* – boală parenchimatoasă în < 5% dintre cazuri; nefrolitiaza secundară tulburărilor metabolismului calciului.
- *Sistemul nervos* – manifestările neurologice sunt observate la aproximativ 5-10% dintre pacienţi: neuropatie cranială/periferică, meningită cronică, tulburări hipofizare, leziuni ocupatoare de spaţiu, convulsii.
- *Inima* – tulburări de ritm şi/sau contractilitate, pericardită.
- *Sistemul musculoscheletic* – leziunile osoase care implică osul cortical apar la aproximativ 3-13% dintre pacienţi şi includ chisturi în ariile de os expandat sau modificări asemănătoare unei reţele, dactilită, afectarea articulară apare la 25-50% dintre pacienţi, cu mono- sau oligoartrită la nivelul genunchilor, gleznelor şi articulaţiilor interfalangiene proximale.
- *Simptome constituţionale*: febră, scădere în greutate, anorexie, oboseală.
- *Alte sisteme de organe* – sistemul endocrin/reproductiv, glande exocrine, GI.

EVALUARE

- Anamneză şi examen fizic pentru a exclude expunerea şi alte cauze de boală interstiţială pulmonară.
- Hemoleucogramă, Ca^{2+}, ECA, teste funcţionale hepatice, PPD şi teste cutanate de control.
- Radiografie toracică şi/sau CT toracic, ECG, teste funcţionale pulmonare.
- Biopsia pulmonară sau a altor organe afectate.
- Lavajul bronhoalveolar şi scintigrama pulmonară cu galiu sunt utile pentru a vedea când este indicat tratamentul şi pentru urmărirea terapiei, dar ele nu sunt acceptate de toţi specialiştii.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe caracteristicile clinice, radiografice şi histologice. Biopsia pulmonară sau a altor organe afectate trebuie să stabilească diagnosticul înainte de a începe tratamentul. Uneori diagnosticul se poate pune pe baza biopsiei pulmonare transbronşice. Nicio investigaţie sangvină nu este diagnostică pentru sarcoidoză. Diagnosticul diferenţial include: neoplasme, infecţii inclusiv cu HIV, alte procese granulomatoase.

TRATAMENT Sarcoidoza

Deoarece sarcoidoza se poate remite spontan, tratamentul se bazează în mare parte pe intensitatea simptomelor şi pe extinderea afectării organice (Fig. 177-1 şi 177-2). Când se recomandă tratamentul sistemic, glucocorticoizii reprezintă terapia de elecţie. Se pot folosi şi alţi agenţi imunosupresori în cazurile refractare sau severe sau când prednisonul nu poate fi redus lent.

PROGNOSTIC

În general, sarcoidoza este o afecţiune autolimitată şi care nu pune viaţa pacientului în pericol. Aproximativ 50% dintre pacienţi au o oarecare disfuncţie permanentă de organ; decesul direct din cauza bolii apare la aproximativ 5% dintre cazuri, de obicei legat de afectarea cardiacă, pulmonară, neurologică sau hepatică. Anomaliile tractului respirator sunt legate de majoritatea morbidităţii şi mortalităţii din sarcoidoză.

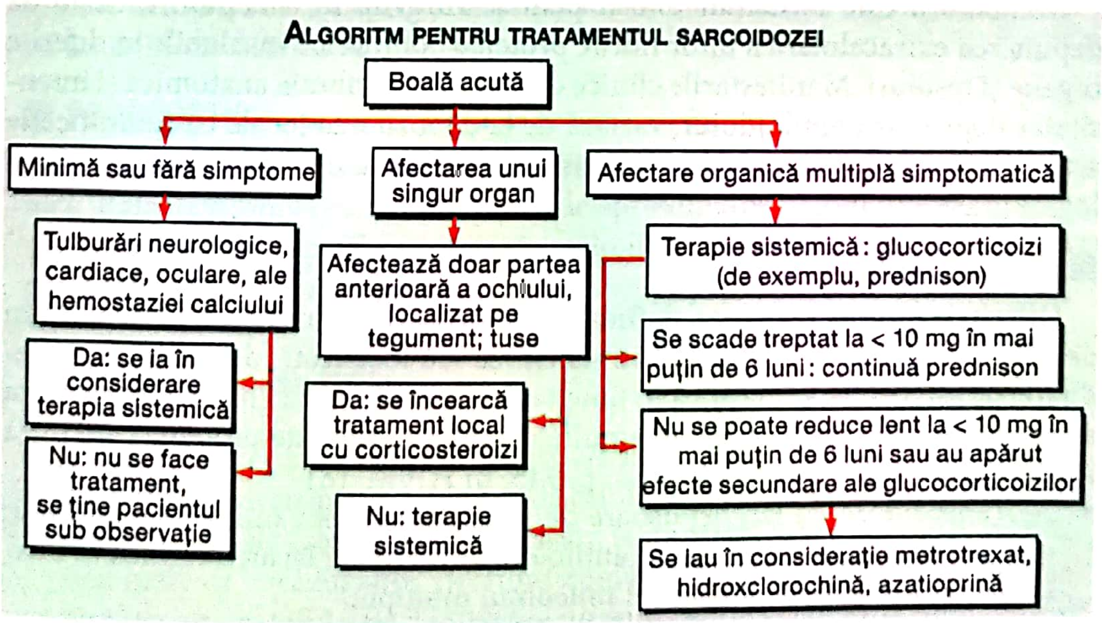


FIGURA 177-1 Managementul sarcoidozei acute se bazează pe intensitatea simptomelor şi extinderea afectării organice. La pacienţii cu simptome uşoare, tratamentul nu este necesar, cu excepţia cazurilor în care apar manifestări specifice.

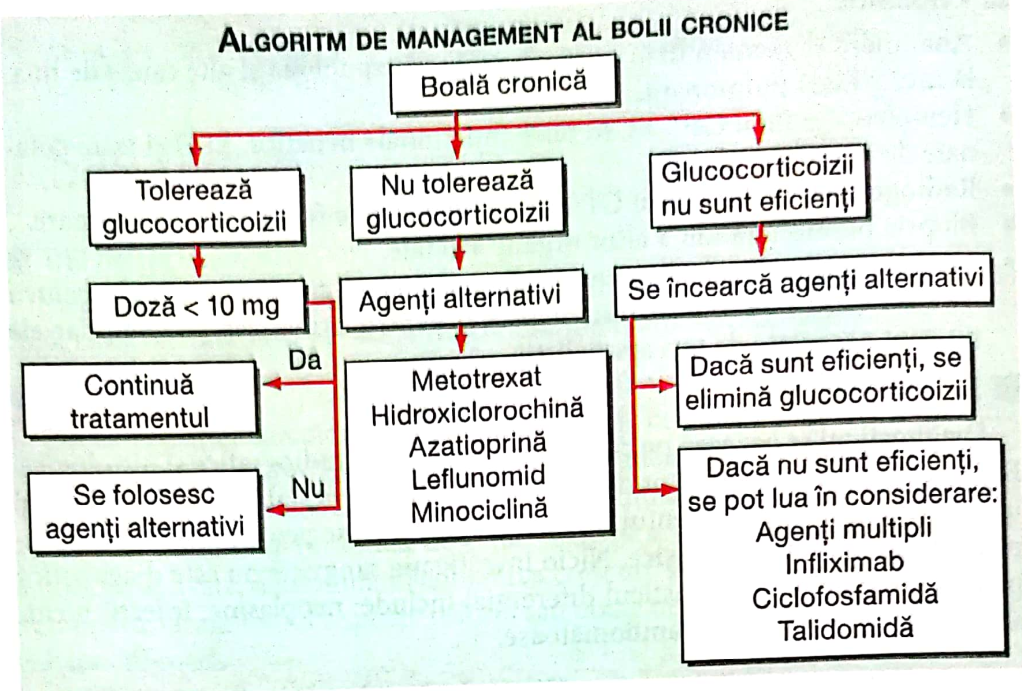


FIGURA 177-2 Abordarea bolii cronice în funcție de toleranța la terapia cu glucocorticoizi.

Pentru mai multe informații, vezi Baugham R. P., Lower E.E.: Sarcoidosis, cap. 329, p. 2805, în HPIM-18.

CAPITOLUL 178
Amiloidoza

DEFINIȚIE

Amiloidoza este termenul folosit pentru un grup de afecțiuni cauzate de depunerea extracelulară a unor fibrile proteice polimerice insolubile în diferite organe și țesuturi. Manifestările clinice depind de distribuția anatomică și intensitatea depozitării amiloidului; variază de la depozitarea locală cu semnificație scăzută până la implicarea oricărui sistem de organe cu consecințe fiziopatologice grave.

CLASIFICARE

Diferitele amiloidoze sunt definite prin natura biochimică a proteinei din depozitele fibrilare și se clasifică în sistemice sau localizate, dobândite sau ereditare; de asemenea, se clasifică în funcție de pattern-ul lor clinic. Nomenclatura acceptată est *AX*, unde litera A semnifică amiloid, și X este proteina care intră în structura fibrilei. (Tabelul 112-1, p. 945, în HPIM-18).

- AL (amiloidoza cu lanțuri ușoare de imunoglobuline: amiloidoza primară; este cea mai comună formă de amiloidoză sistemică. Își are originea în boala celulelor B clonale, de obicei mileomul multiplu.
- AA (amiloid seric A): amiloidoza secundară; se poate asocia cu orice boală inflamatorie cronică [de exemplu, AR, LES, febra mediteraneeană familială (FMF), boala Crohn] sau infecție cronică.

- AF (amiloidozele familiale): cuprinde o serie de boli diferite cu transmitere dominantă în asociere cu o mutaţie care accentuează plierea defectuoasă a proteinelor şi formarea fibrilelor; cel mai frecvent este determinată de tran-tiretină.
- $A\beta_2M$: amiloidoza cu β_2 microglobuline; apare la pacienţii cu insuficienţă renală în stadiu final.
- Amiloidoza localizată sau limitată la organ: cea mai comună formă este Aβ prezentă în boala Alzheimer, derivată din procesarea proteolitică anormală a proteinei precursoare a amiloidului.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice sunt variate şi depind integral de natura biochimică a proteinei fibrilare. Cele mai frecvente localizări implicate sunt:

- *Rinichi*: în AA şi AL; proteinurie, nefroză, azotemie.
- *Ficat* – apare în AA, AL şi AF; hepatomegalie.
- *Piele* – caracteristică pentru AL, dar poate fi întâlnită şi în A; papule ceroa-se proeminente.
- *Inimă* – frecventă în AL şi AF; insuficienţă cardiacă congestivă, cardiome-galie, aritmii.
- *GI* – prezentă în toate tipurile; obstrucţie sau ulceraţie GI, hemoragie, pier-dere de proteine, diaree, macroglosie, tulburări ale motilităţii esofagiene.
- *Articulaţii* – de obicei AL, frecvent în asociere cu mielomul; depozite peri-articulare de amiloid, semnul „shoulder pad", depozite ferme de amiloid în ţesutul moale din jurul umărului, artrită simetrică a umerilor, a pumnului, a genunchilor, a mâinilor.
- *Sistemul nervos* – proeminentă în AF; neuropatie periferică, hipotensiune ar-terială posturală, demenţă. Sindromul de tunel carpian poate apărea în AL şi $A\beta_2M$.
- *Aparat respirator* – căile aeriene inferioare pot fi afectate în ASL; amiloidul localizat poate produce obstrucţia căilor aeriene superioare.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe identificarea depozitelor fibrilare în ţesuturi şi tipizarea amiloidului. (Fig. 178-1). Colorarea cu roşu de Congo a grăsimii abdo-minale demonstrează existenţa depozitelor de amiloid la > 80% dintre pacienţii cu amiloidoză sistemică.

PROGNOSTIC

Evoluţia este variabilă şi depinde de tipul de amiloidoză şi de implicarea orga-nică. Rata de supravieţuire medie este de aproximativ 12 luni în AL; prognosti-cul este nefavorabil când se asociază mielomul. Disfuncţia cardiacă se asociază cu decesul la 75% dintre pacienţi.

TRATAMENT Amiloidoza

În cazul AL, tratamentul cel mai eficient este reprezentat de melfalan i.v., urmat de transplantul autolog de celule stem. Doar 50% dintre pacienţi pot beneficia de acest tratament agresiv, iar mortalitatea peritransplant este mai mare ca în cazul altor afecţiuni hematologice din cauza funcţiei afec-tate şi a organelor. La pacienţii care nu sunt candidaţi pentru transplantul de celule hematopoietice, melfalanul ciclic şi glucocorticoizii pot scădea încărcătura celulelor plasmatice sau determină remisiunea la un procent

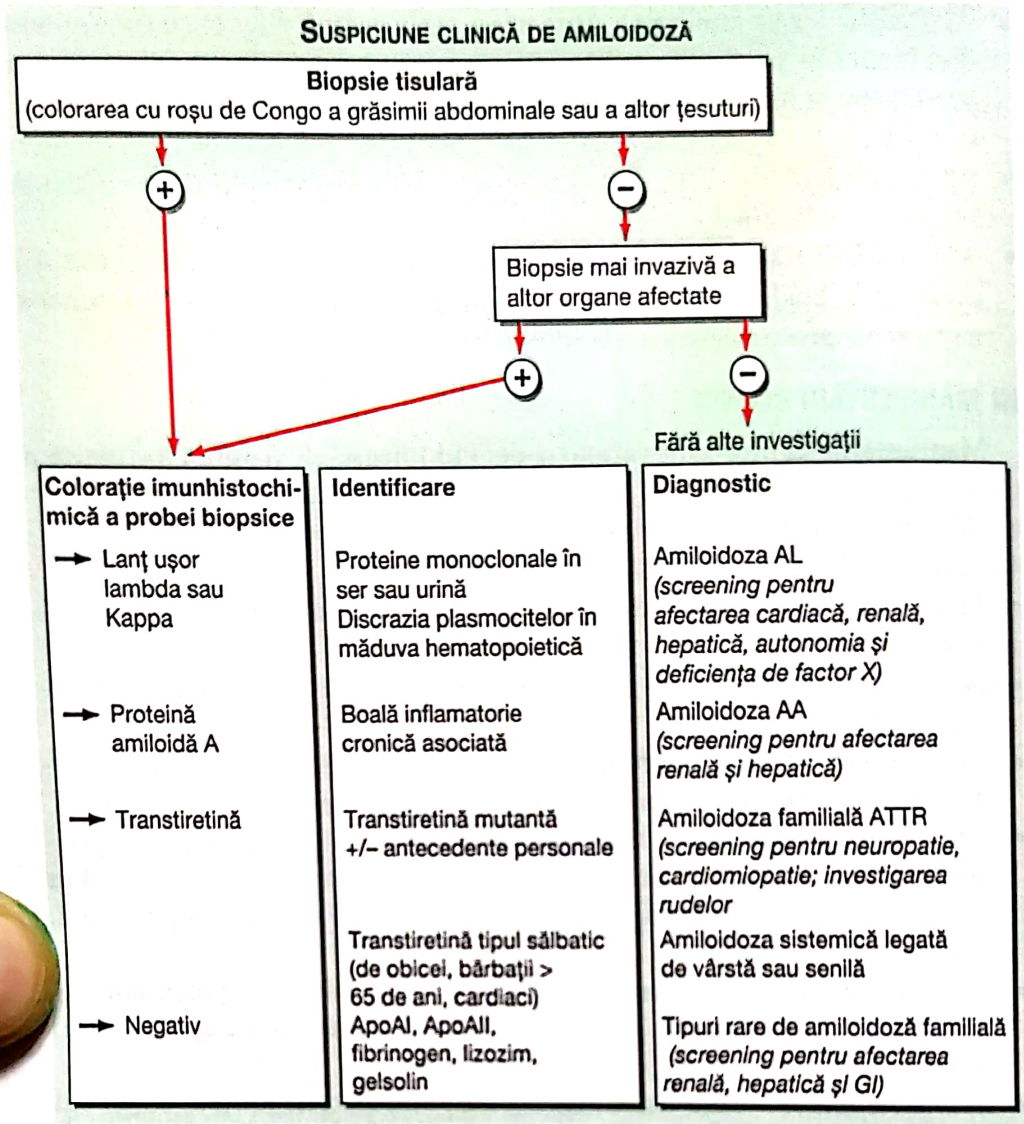


FIGURA 178-1 Algoritm pentru diagnosticul și determinarea tipului de amiloidoză. Suspiciune clinic: nefropatie, cardiomiopatie, neuropatie, enteropatie, artropatie și macroglosie neexplicate. Apo A I, apolipoproteina AI, Apo A II, apolipoproteina AII, GI, gastrointestinal.

mic de pacienţi, cu o minimă îmbunătăţire a ratei de supravieţuire (în medie 2 ani). Tratamentul AA urmăreşte controlarea afecţiunii inflamatorii subiacente. Colchicina (1-2 mg/zi) poate preveni atacurile în FMF, blocând astfel depozitarea de amiloid. Eprodisatul încetineşte declinul funcţiei renale în AA, dar nu are efect semnificativ asupra evoluţiei către insuficienţa renală gravă sau a riscului de deces. În anumite forme de AV, sfatul genetic este important şi transplantul de ficat reprezintă o formă eficientă de tratament.

Pentru mai multe informații, vezi Seldin D. C., Skenner M.: Amyloidosis, cap. 112, p. 945, în HPIM-18.

CAPITOLUL 179

Afecțiunile adenohipofizei și ale hipotalamusului

Hipofiza anterioară (adenohipofiza) este considerată adesea principala glandă endocrină, deoarece controlează, alături de hipotalamus, complexul sistem de reglare al multor alte glande endocrine (Fig. 179-1). Adenohipofiza produce şase hormoni principali: (1) prolactina (PRL), (2) hormonul de creştere (GH), (3) hormonul corticoadrenotrop (ACTH), (4) hormonul luteinizant (LH), (5) hormonul foliculostimulator (FSH) şi (6) hormonul tireotrop (TSH). Secreţia hormonilor hipofizari este pulsatilă, ceea ce reflectă stimularea intermitentă de către o serie de factori de eliberare hipotalamici specifici. Fiecare dintre aceşti hormoni hipofizari generează răspunsuri specifice în ţesuturile periferice ţintă. La rândul lor, hormonii produşi de aceste glande periferice au un efect de feed-back negativ asupra hipotalamusului şi a hipofizei, care contribuie la reglarea funcţiei hipofizare. Afecţiunile hipofizei includ neoplasme şi alte leziuni (granuloame, hemoragie) care determină efecte de masă şi sindroame clinice produse de excesul sau deficienţa unuia sau a mai multor hormoni hipofizari.

TUMORILE HIPOFIZARE

Adenoamele hipofizare sunt tumori monoclonale benigne care se dezvoltă din unul dintre cele cinci tipuri de celule adenohipofizare şi pot produce efecte clinice de la hipersecreţia de hormoni hipofizari până la efecte compresive/ distructive asupra ţesuturilor din jur (de exemplu, hipotalamus, chiasma optică, sinusul cavernos). Aproximativ 1/3 dintre adenoame sunt asimptomatice şi nu determină niciun sindrom clinic de hipersecreţie. Pentru neoplasmele secretante, cele mai frecvente (aproximativ 50%) sunt cele care secretă prolactină, acestea având o prevalenţă mai mare la bărbaţi faţă de femei. Tumorile GH- şi ACTH-secretante reprezintă fiecare 10-15% dintre tumorile hipofizare secretante. Adenoamele se clasifică în microadenoame (< 10 mm) sau macroadenoame (≥ 19 mm). Adenoamele hipofizare (în special PRL- şi GH-secretante) fac parte dintre sindroamele genetice ereditare, cum sunt: MEN 1, sindromul Carney sau sindromul proteinei inhibitoare (ATP) a receptorului aril-hidrocarbon mutant. Alte afecţiuni care se prezintă ca mase selare sunt: craniofaringioamele, chisturile Rathke, cordoamele selare, meningioamele, metastazele hipofizare, glioamele şi boala granulomatoasă (de exemplu, histiocitoza X, sarcoidoza).

Caracteristici clinice

Simptomele efectului local de masă includ: cefalee, tulburări de vedere prin compresie directă a zonei superioare a chiasmei optice (clasic hemianopsie temporală) şi diplopie, ptoză, oftalmoplegie şi reducerea sensibilităţii faciale prin compresia nervilor cranieni produsă de invazia tumorală în lateral. Compresia

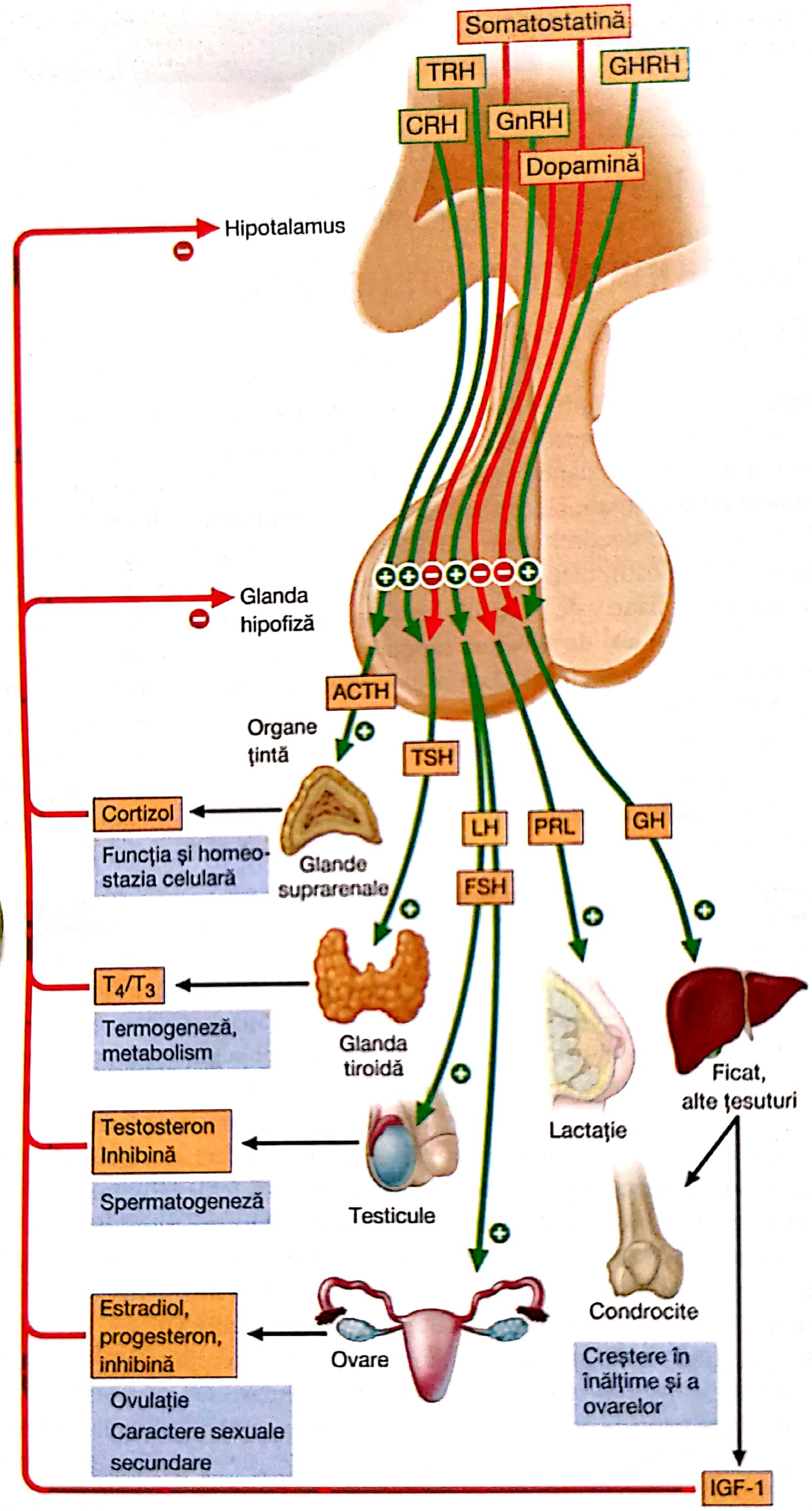


FIGURA 179-1 Reprezentarea schematică a axelor hipofizare. Hormonii hipotalamici reglează secreția hormonilor trofici adenohipofizari care determină la rândul lor secreția hormonală a glandelor-țintă. Hormonii periferici reglează secreția hipotalamică și hipofizară prin feedback. GHRH, hormonul de eliberare a hormonului de creștere; SRIF, factorul de inhibiție-eliberare a somatostatinei, a omatoinhibinei; TRH, hormonul de eliberare a tirotropinei; pentru alte abrevieri, vezi textul.

tijei hipofizare determină hipoprolactinemie ușoară. Pot fi prezente simptome de hipopituitarism sau exces hormonal (vezi mai jos).

Apoplexia adenohipofizară poate fi produsă de o hemoragie într-un adenom preexistent sau de sindromul Sheenan postpartum; este o urgență endocrinologică, ale cărei manifestări includ: cefalee severă, tulburări de vedere bilaterale, oftalmoplegie și, în cazurile severe, colaps cardiovascular și pierderea stării de conștiență. Poate determina hipotensiune arterială, hipoglicemie severă, hemoragie cerebrală și decesul. Pacienții care nu prezintă tulburări vizuale evidente sau afectarea stării de conștiență sunt de obicei ținuți sub observație; tratamentul este conservator, cu doze mari de glucocorticoizi; decompresia chirurgicală este luată în considerare în cazul prezenței simptomelor/semnelor vizuale sau neurologice.

Diagnostic

Pentru punerea diagnosticului, se efectuează secțiuni RMN sagitale și coronale, în secvența T_1, înainte și după administrarea de gadolinium. La pacienții cu leziuni în vecinătatea chiasmei optice, se efectuează examinarea câmpului vizual prin tehnici de perimetrie. Evaluarea hormonală inițială este listată în Tabelul 179-1.

În apoplexia adenohipofizară, CT-ul sau RMN-ul pot arăta semne de hemoragie selară cu devierea tijei hipofizare și compresia țesutului selar.

TRATAMENT Tumori hipofizare

Intervenția chirurgicală este indicată pentru: tumorile care afectează țesuturile din vecinătate sau pentru corectarea hipersecreției hormonale cu excepția prolactinomului, în cazul căruia tratamentul medicamentos este

TABELUL 179-1 EVALUAREA HORMONALĂ INIȚIALĂ ÎN ADENOAMELE HIPOFIZARE

Hormon hipofizar	Test pentru hiperfuncție	Test pentru deficit
Prolactina	Prolactină	
Hormonul de creștere	Factor I de creștere insulin-like	Teste de stimulare (IGF-1, GH
ACTH	Cortizol liber urinar pe 24 de ore sau testul de supresie nocturnă cu dexametaoză (1 mg)	Cortizol seric la 8 A.M. sau testul de stimulare la ACTH
Gonadotropine	FSH, LH	Testosteron la bărbați
		Istoric menstrual la femei
TSH	TSH, T_4 liber	TSH, T_4 liber
Diverse	Subunitatea α	

eficient (vezi mai jos). Rezecția transsfenoidală este de preferat celei transfrontale, fiind abordarea chirurgicală de elecție la majoritatea pacienților.

Scopul este rezecția selectivă a masei hipofizare fără afectarea țesutului normal, pentru a reduce riscul de hipopituitarism. Complicațiile postoperatorii pot fi: diabet insipid tranzitor sau permanent, hipopituitarism, rinolicvoree, tulburări de vedere și paralizia nervului oculomotor. Extensia tumorii dincolo de șaua turcească se pretează doar arareori la tratamentul chirurgical, dar procedurile de decompresie ameliorează efectele de masă și reduc hipersecreția hormonală. Radioterapia poate fi utilizată ca adjuvant al tratamentului chirurgical, dar efectul se instalează lent și > 50% dintre pacienți vor dezvolta într-un interval de 10 ani deficite hormonale din cauza afectării hipotalamusului. Tumorile secretante de GH sau TSH pot fi tratate medicamentos. Pentru tumorile secretante de prolactină, tratamentul medicamentos este terapia inițială de elecție.

SINDROAME DETERMINATE DE HIPERSECREȚIA HORMONILOR HIPOFIZARI

HIPERPROLACTINEMIA

Prolactina este singurul hormon hipofizar în cazul căruia mecanismul de control central predominant este inhibitor, reflectând supresia mediată de dopamină a eliberării prolactinei. Prolactina induce și menține lactația; de asemenea, scade funcția reproductivă și libidoul [via supresia hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH), a gonadotropinelor și a steroidogenezei gonadale].

Etiologie

Creșterea fiziologică a secreției de prolactină se produce în sarcină și lactație. Adenoamele hipofizare secretante de prolactină (prolactinoamele) reprezintă cauza cea mai frecventă a nivelului de prolactină > 100 μg/L. Hiperprolactinemia mai puțin pronunțată este de obicei indusă de: medicamente [risperidon, clorampromazină, perfenazină, haloperidol, metoclopramid, opiacee, blocante H_2, amitriptilină, inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS), verapamil, estrogeni], lezarea tijei hipofizare (tumori, hipofizita limfocitară, granuloame, traumatisme, iradiere), hipotiroidismul primar sau insuficiența renală. De asemenea, stimularea mamelonului poate cauza hipersecreția acută de prolactină.

Manifestări clinice

La femei, principalele semne de hiperprolactinemie sunt: amenoreea, galactoreea și sterilitatea. La bărbați, simptomele de hipogonadism (Cap. 85) sau efectele de masă sunt principalele manifestări. Galactoreea este rară.

Diagnostic

Se dozează nivelul bazal de prolactină dimineața, à jeun; când suspiciunea clinică este mare, pot fi necesare dozări repetate. Dacă este prezentă hiperprolactinemia, trebuie excluse cauzele necanceroase (de exemplu, test de sarcină, hipotiroidism, medicamente).

TRATAMENT Hiperprolactinemia

Dacă pacientul ia un medicamente despre care ştie că provoacă hiperprolactinemie, acesta trebuie întrerupt dacă este posibil. Dacă nu se cunoaşte cauza subiacentă a hiperprolactinemiei trebuie efectuat un RMN hipofizar. Rezecţia tumorilor hipofizare sau selare poate duce la remiterea hiperprolactinemiei provocate de comprimarea tijei hipofizare. Tratamentul medicamentos cu agonişti dopaminergici este indicat în microprolactinemie pentru a corecta galactoreea simptomatică, pentru a reface funcţia gonadală sau când este dorită sarcina. Ca alternativă, se poate recomanda terapia de substituţie cu estrogeni dacă pacienta nu doreşte să rămână însărcinată, dar dimensiunile tumorii trebuie monitorizate cu atenţie. Tratamentul cu agonişti dopaminergici pentru macroprolactinemie determină reducerea atât a dimnesiunilor tumorii, cât şi a nivelului prolactinei. Cei mai utilizaţi agonişti dopaminergici sunt cabergolina (doza iniţială este 0,5 mg/săptămână; doza uzuală este 0,5-1 mg de două ori pe săptămână) şi bromocriptină (doza iniţială 0,625-1,25 mg seara; doza uzuală este 2,5 mg p.o. de trei ori pe zi). Cabergolina este mai eficientă şi mai bine tolerată. Iniţierea tratamentului se face prin administrarea unei doze mici seara, după masă, urmată de creşterea treptată a dozei, pentru a reduce greaţa şi hipotensiunea arterială posturală. Alte efecte secundare sunt: constipaţia, congestia nazală, uscăciunea gurii, coşmarurile, insomnia şi vertijul; scăderea dozei duce de obicei la dispariţia problemei. De asemenea, agoniştii dopaminergici pot precipita sau agrava afecţiunile psihiatrice subiacente. Cabergolina în doze mari poate provoca boala cardiacă valvulară, dar, la dozele utilizate de obicei pentru tratamentul prolactinoamelor, riscul de valvulopatii este redus. Totuşi, înainte de începerea tratamentului cu cabergolină şi la 6-12 luni după trebuie efectuată o ecocardiografie. La pacienţii cu microadenoame trataţi cu succes (PRL normal, dispariţia tumorii), terapia trebuie oprită după 2 ani, urmată de monitorizare atentă pentru recurenţa tumorii. La unii pacienţi, se poate produce remisia spontană a microadenoamelor cauzate de obicei de infarctizare. Rezecţia chirurgicală poate fi necesară în cazul macroprolactinoamelor care nu răspund la tratament medicamentos.

În cazul femeilor cu microprolactinoame care au rămas însărcinate, terapia dopaminergică trebuie întreruptă, deoarece riscul de creştere semnificativă a tumorii în timpul sarcinii este scăzut; în cazul femeilor cu macroprolactinoame, se recomandă evaluarea câmpului vizual în fiecare trimestru de sarcină. Dacă apar cefalee severă şi/sau defecte de câmp vizual, este necesar un RMN hipofizar.

ACROMEGALIA

Etiologie

Hipersecreţia de GH este cauzată în primul rând de adenoame hipofizare cu originea în celulele somatotrope, majoritatea sporadice, dar şi asociate cu sindrom MEN 1, sindrom Carney, sindrom McCune-Albright şi mutaţii familiale AIP. Cauzele extrapituitare ale acromegaliei (producerea ectopică de GHRH) sunt foarte rare.

Manifestări clinice

Acromegalia apare de obicei la persoane cu vârsta între 40 şi 45 de ani. La copii, hipersecreţia de GH înainte de închiderea cartilajelor epifizare ale oaselor

lungi determină gigantismul. Manifestările acromegaliei sunt de obicei nedureroase și adese rămân nediagnosticate timp de 10 ani sau mai mult. Pacientul observă modificări ale trăsăturilor feței, lărgirea spațiilor interdentare, inelele devin mai strânse, apar hiperhidroza, tegumente grase, artropatii, sindrom de tunel carpian. La examinarea fizică, se pot observa: bose frontale, creșterea mandibulei cu prognatism, macroglosie, creșterea în dimensiuni a tiroidei, îngroșarea pielii la nivelul călcâielor și hipertensiune arterială. Se pot asocia: cardiomegalie, hipertrofie ventriculară stângă, disfuncție diastolică, apnee în somn, intoleranță la glucoză, diabet zaharat, polipi colonici, cancer de colon. Rata mortalității globale crește de aproximativ trei ori.

Diagnostic

Nivelul seric al factorului I de creștere insulin-like (IGF-1) reprezintă o metodă eficientă de screening, creșterea IGF-1 sugerând acromegalia. Din cauza naturii pulsatile a secreției de GH, o singură doză a GH nu este suficientă pentru confirmarea diagnosticului. Diagnosticul de acromegalie este confirmat prin absența scăderii nivelului GH la < 1 μg/L la 1-2 ore de la administrarea unei doze orale de glucoză (75 g). RMN-ul hipofizar arată de obicei un macroadenom.

TRATAMENT Acromegalie

Prima opțiune de tratament pentru acromegalie este rezecția transsfenoidală. La mulți dintre pacienții care prezintă macroadenoame, nivelul GH nu se normalizează doar cu ajutorul intervenției chirurgicale, adăugându-se ca tratament adjuvant analogii de somatostatină care reduc secreția de GH cu efect modest până la absent asupra dimensiunilor tumorii. Octreotidul (50 μg s.c. x 3/zi) este folosit ca terapie inițială pentru a determina un răspuns. Odată stabilite răspunsul pozitiv și toleranța la efectele secundare (greață, disconfort abdominal, diaree, flatulență), pacientului i se administrează formule depot, cu durată lungă de acțiune (octreotid LAR 20-30 mg i.m. la 2-4 săptămâni sau lancreotid autogel 90-120 mg i.m. o dată pe lună). Agoniștii de dopamină (bromcriptină, cabergolină) pot fi folosiți ca terapie adjuvantă, dar nu sunt foarte eficienți. La pacienții care nu răspund la analogii de somatostatină se poate administra pegvisomant (10-30 mg s.c./zi) (un antagonist al receptorilor GH), care este foarte eficient în cazul nivelurilor scăzute de IGF-1, dar nu au acțiune în cazul nivelurilor crescute de IGF-1 sau asupra dimensiunilor tumorilor. De asemenea, se poate folosi ca terapie adjuvantă radioterapia, dar efectul se instalează lent și există rată mare a insuficienței hipofizare tardive.

BOALA CUSHING (VEZI CAP. 182)

ADENOAME HIPOFIZARE NESECRETANTE ȘI SECRETANTE DE GONADOTROPINE

Aceste tumori reprezintă cel mai frecvent tip de neoplasme hipofizare și de obicei se manifestă printr-unul sau mai multe deficite hormonale, sau prin efect de masă. În mod tipic, secretă cantități mici de gonadotropine intacte (de obicei, FSH), ca și α-subunități necombinate, LHβ și FSHβ. Intervenția chirurgicală este recomandată în cazul apariției efectelor de masă sau a insuficienței hipofizare; microadenoamele asimptomatice pot fi doar urmărite prin RMN regulate

şi teste de câmp vizual. Diagnosticul se bazează pe analiza imunohistochimică a ţesutului tumoral rezecat. Acest tip de tumori răspund slab la tratamentul medicamentos, cu o reducere modestă a volumului tumoral.

ADENOAME SECRETANTE DE TSH

Adenoamele secretante de TSH sunt rare, dar, atunci când apar, sunt adesea voluminoase şi invazive local. Pacienţii prezintă de obicei guşă, hipertiroidism şi/sau efecte de masă selare. Diagnosticul se bazează pe prezenţa unui nivel seric crescut de T_4 liber, un nivel de TSH crescut sau în mod inadecvat normal şi evidenţierea prin RMN a unui adenom hipofizar. Prima opţiune terapeutică este rezecţia chirurgicală, urmată de administrarea de analogi de somatostatină pentru tratarea ţesutului tumoral rezidual. Tratamentul cu analogi de somatostatină reuşeşte să normalizeze secreţia de TSH la majoritatea pacienţilor şi să reducă masa tumorii la 50-75% dintre pacienţi; la majoritatea pacienţilor se obţine eutiroidismul. Dacă este necesar, pentru scăderea nivelului hormonilor tiroidieni se poate efectua rezecţia tiroidiană sau se pot folosi antitiroidiene de sinteză.

INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ

Etiologie

Insuficienţa hipofizară este cauzată de tulburări ale producerii unuia sau a mai multor hormoni trofici adenohipofizari. Aceste afecţiuni pot fi genetice, congenitale, traumatice (intervenţia chirurgicală pe hipofiză, radioterapie craniană, traumatism cranian), neoplazice (macroadenoame hipofizare, tumoră paraselară, craniofaringiom, metastaze, meningiom), infiltrative (hemocromatoză, hipofizită limfocitară, sarcoidoză, histocitoza X), vasculare (infarct hipofizar, necroză postpartum, siclemie) sau infecţioase (tuberculoză, parazitare, fungice). Cauza cea mai frecventă a insuficienţei hipofizare este neoplazică (distrucţie macroadenomatoasă sau după hipofizectomie sau radioterapie). Deficitul hormonal hipofizar cauzat de compresie, distrugere sau radioterapie urmează de obicei un model secvenţial: GH > FSH > LH > TSH > ACTH. Cauzele genetice ale insuficienţei hipofizare pot afecta mai mulţi hormoni (de exemplu, displazia hipofizară, mutaţii PROP-1 şi PIT-1), un singur hormon sau o axă hormonală (de exemplu, deficitul izolat de GH, sindromul Kallmann sau deficitul izolat de ACTH). Insuficienţa hipofizară apărută după iradiere craniană se dezvoltă în 5-15 ani. În evoluţia distrugerii hipofizare apar grade variate de deficite hormonale.

Manifestări clinice

Fiecare deficit hormonal se asociază cu manifestări clinice specifice:

- GH: tulburări de creştere la copii; ţesut adipos intraabdominal, reducerea masei musculare, hiperlipidemie, reducerea densităţii osoase, stare de oboseală şi izolare socială la adulţi.
- FSH/LH: tulburări ale menstruaţiei şi infertilitate la femei (Cap. 186); hipogonadism la bărbaţi (Cap. 185).
- ACTH: manifestări de hipocorticism (Cap. 182) fără deficit de mineralocorticoizi.
- TSH: deficit statural la copii, manifestări de hipotiroidism la copii şi adulţi (Cap. 181).
- PRL: absenţa lactaţiei postpartum.

Diagnostic

Diagnosticul biochimic al insuficienței hipofizare se face prin evidențierea unor niveluri scăzute normale inadecvate ale hormonilor trofici, asociate unor niveluri scăzute ale hormonilor glandelor-țintă. Testarea inițială include: nivelul cortizolului la 8 A.M., TSH și T_4 liber, IGF-1, testosteronul la bărbați, evaluarea ciclului menstrual la femei și nivelul prolactinei. Testele de provocare sunt necesare pentru diagnosticul definitiv al deficitului de GH și ACTH. Diagnosticul de deficit de GH la adult se bazează pe demonstrarea unui răspuns GH normal la un test de provocare standard (testul de toleranță la insulină, L-arginină + GHRH). Deficitul acut de ACTH este diagnosticat printr-un răspuns anormal la testul de toleranță la insulină, testul la metyrapone sau testul de stimulare la hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH). Testele standard de stimulare a ACTH (cosyntropin) pot fi normale în deficitul acut de ACTH; în cazul atrofiei suprarenaliene, eliberarea de cortizol la administrarea de cosyntropin este:

TABELUL 179-2 TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ ÎN CAZUL INSUFICIENȚEI HIPOFIZARE A ADULTULUI[a]

Deficitul de hormon trofic	Substituția hormonală
ACTH	Hidrocortizon (10-20 mg A.M.; 5-10 mg P.M.)
	Cortizon acetat (25 mg A.M.; 12,5 mg P.M.)
	Prednison (5 mg A.M.)
TSH	L-Tiroxină (0,075-0,15 mg/zi)
FSH/LH	Bărbați
	Testosteron enantat (200 mg i.m. la 2 săptămâni)
	Testosteron gel (5-10 g/zi aplicat pe piele)
	Femei
	Estrogen conjugat (0,625-1,2 mg/zi pentru 25 de zile)
	Progesteron (5-10 mg/zi) în zilele 16-25
	Plasture cutanat cu estradiol (0,5 mg la 2 zile)
	Pentru fertilitate: gonadotropine menopauzale sau biosintetice, gonadotropină corionică umană
GH	Adulți: somatotropină (0,1-1,25 mg s.c./zi)
	Copii: somatotropină [0,02-0,05 (mg/kg/zi)]
Vasopresină	Desmopresină intranazal (5-20 μg x 2/zi)
	Desmopresină oral (300-600 μg/zi)

[a] Toate dozele prezentate trebuie individualizate pentru fiecare pacient și trebuie reevaluate în perioadele de stres, intervenții chirurgicale sau sarcină. Dozele pentru obținerea fertilității la femei și bărbați sunt discutate în Cap. 185 și 186.

Notă: pentru abrevieri, vezi textul.

TRATAMENT **Insuficiența hipofizară**

Terapia de substituție hormonală trebuie să simuleze producția fiziologică a hormonilor. Modul de administrare este prezentat în Tabelul 179-2. Dozele trebuie individualizate, în special pentru GH, glucocorticoizi și L-tiroxină. Tratamentul cu GH, în special în exces, poate determina retenție de lichide, dureri articulare și sindrom de tunel carpian. Terapia de substituție pentru glucocorticoizi trebuie întotdeauna să preceadă tratamentul cu L-tiroxină pentru a evita precipitarea unei crize suprarenaliene. Pacienții care necesită tratamentul substitutiv cu glucocorticoizi trebuie să poarte o brățară de avertizare și au nevoie de o ajustare atentă a dozelor în timpul perioadelor de stres cum ar fi: boli acute, intervențiile stomatologice, traumatismele și spitalizările de urgență.

Pentru mai multe informații, vezi: Melmed S., Jameson J. L.: Disorders of the Anterior Pituitary and Hypothalamus, cap. 339, p. 2976, în HPIM-18.

CAPITOLUL 180
Diabetul insipid și SIADH

Neurohipofiza sau hipofiza posterioară secretă doi hormoni: (1) arginin-vasopresină (AVP), cunoscută și sub numele de hormon antidiuretic (ADH), și (2) oxitocină. ADH acționează la nivelul tubilor renali prin scăderea pierderii de apă, ducând la concentrarea urinei. Oxitocina stimulează postpartum eliberarea laptelui ca răspuns la supt. Rolul său fiziologic în producerea nașterii nu este cunoscut. Sindroamele clinice apar din cauza deficitului sau a excesului de ADH.

DIABETUL INSIPID

Etiologie

Diabetul insipid (DI) este cauzat fie de o secreție insuficientă de ADH la nivelul hipotalamusului, fie de afectarea acțiunii ADH la nivel renal. Deficitul de ADH se caracterizează prin producerea de cantități mari de urină diluată. În DI central, este eliberată o cantitate insuficientă de ADH ca răspuns la stimuli fiziologici, cauzele fiind: dobândite (traumatisme craniene; boli neoplazice sau inflamatorii care afectează hipotalamusul/hipofiza posterioară), congenitale și genetice, dar aproximativ 50% dintre cazuri sunt idiopatice. În DI gestațional, creșterea metabolismului ADH-ului plasmatic de către o aminopeptidază (vasopresinază) produsă de placentă determină o deficiență relativă de ADH în timpul sarcinii. Polidipsia primară duce la insuficiență secundară de ADH din cauza inhibiției fiziologice a secreției de ADH prin aport excesiv

de lichide. DI nefrogen este cauzat de rezistența ADH la nivel renal; poate fi genetic sau dobândit [secundar expunerii la anumite medicamente (litiu, demeclociclină, amfotericina B), tulburări metabolice (hipercalcemie, hipokaliemie) sau afectare renală].

Manifestări clinice

Simptomele includ: poliurie, sete persistentă și polidipsie, debit urinar > 50 mL/kg/zi și osmolaritatea urinei mai mică decât a serului (< 300 mosom/kg; în ultimul caz, urina este diluată la maximum (< 100 mosmoli/kg), iar volumul urinar zilnic poate ajunge la 10-20 de litri. Semnele de deshidratare clinice și de laborator, inclusiv hipernatremie, apar în cazul coexistenței unei tulburări a setei (care este frecventă la pacienții cu afectare SNC) sau dacă pacientul nu are acces la apă. Alte etiologii ale hipernatremiei sunt listate în Cap. 2.

Diagnostic

DI trebuie diferențiat de alte etiologii ale poliuriei (Cap. 52). Cu excepția cazurilor de urină diluată inadecvat în condițiile unei hiperosmolarități serice, pentru punerea diagnosticului de DI, se face testul de restricție hidrică. Testul ar trebui început dimineața, cu monitorizare atentă a balanței hidrice prin măsurarea la fiecare oră a greutății, a osmolarității plasmatice, a natremiei și a volumului și osmolarității urinei. Testul trebuie oprit când greutatea corporală scade > 5% și osmolaritatea plasmatică și natremia depășesc limita superioară a normalului. Dacă osmolaritatea urinei este > 300 osmoli/kg cu hiperosmolaritate serică, se administrează desmopresină (0,03 μg/kg s.c.) cu repetarea măsurării osmolarității urinare după 1-2 ore. O creștere cu > 50% indică DI central sever, în timp ce un răspuns mai mic sau absent sugerează DI nefrogen. Măsurarea nivelului ADH-ului înainte și după testul de restricție hidrică poate fi necesară pentru diagnosticul DI parțial. Uneori, se administrează soluție salină hipertonă în perfuzie dacă restricția de lichide nu determină gradul de deshidratare hipertonă necesar, dar acest lucru se face cu multe precauții.

TRATAMENT **Diabet insipid**

DI hipofizar se tratează cu desmopresină (DDAVP) administrată subcutanat (1-2 μg x 2-3/zi), spray nazal (10-20 μg x 2-3/zi) sau tablete (100-400 μg p.o. x 2-3/zi), cu recomandarea de a consuma lichide doar când apare senzația de sete. Simptomele DI nefrogen pot fi ameliorate prin administrarea de diuretice tiazidice și/sau amilorid în asociere cu dietă hiposodată sau cu inhibitori de sinteză a prostaglandinelor (de exemplu, indometacin).

SINDROMUL SECREȚIEI INADECVATE DE HORMON ANTIDIURETIC (SIADH)

Etiologie

Secreția excesivă sau inadecvată de ADH predispune la hiponatremie, reflectată în retenția de apă. Evaluarea hiponatremiei este descrisă în Cap. 2. Etiologia SIADH include: neoplasme, infecții pulmonare, afecțiuni ale SNC și medicamente (Tabelul 180-1).

Manifestări clinice

Dacă hiponatremia se dezvoltă treptat, poate fi asimptomatică până în stadiile severe. Totuși, dacă apare brusc, simptomele intoxicației cu apă includ: cefalee ușoară, stare de confuzie, anorexie, grețuri, vărsături, comă și convulsii.

TABELUL 180-1 CAUZELE SINDROMULUI DE SECREȚIE INADECVATĂ DE ADH (SIADH)

Neoplasme	Neurologice
Carcinoame	Sindromul Guillain-Barré
Plămân	Scleroza multiplă
Duoden	Delirium tremens
Pancreas	Scleroza laterală amiotrofică
Ovar	Hidrocefalia
Vezică urinară, uretre	Psihoze
Alte tumori	Neuropatia periferică
Timom	Malformații congenitale
Mezoteliom	Agenezia de corp calos
Adenom bronșic	Labioschizis/palatoschizis
Carcinoid	Alte defecte de linie mediană
Gangliocitom	Metabolice
Sarcom Ewing	Porfiria acută intermitentă
Traumatism cranian	Pulmonare
Infecții	Astm bronșic
Pneumonie, bacteriană sau virală	Pneumotorax
Abcese, pulmonare sau cerebrale	Ventilație cu presiune pozitivă
Caverne (aspergiloză)	Medicamente
Tuberculoză, pulmonară sau cerebrală	Vasopresină sau desmopresină
Meningită, bacteriană sau virală	Clorpropamidă
Encefalită	Oxitocină, în doze mari
SIDA	Vincristină
Vasculare	Carbamazepină
Ocluzii sau hemoragii cerebrovasculare	Nicotină
	Fenotiazine
Tromboză de sinus cavernos	Ciclofosfamidă
Genetice	Antidepresive triciclice
Recisive X-linkate (gena receptorului V_2)	Inhibitori de monoaminoixidază
	Inhibitorii recaptării serotoninei

Testele de laborator evidențiază: niveluri scăzute ale ureei, ale creatininei, ale acidului uric și ale albuminei; Na seric < 130 mEq/L și osmolaritate plasmatică < 270 mosmoli/kg; urina nu este diluată exagerat și frecvent este hipertonă, iar Na^+ urinar este de obicei > 20 mmol/L.

TRATAMENT SIADH

Aportul de lichide ar trebui să fie cel puţin mai mic decât diureza. La pacienţii cu semne şi simptome severe se pot adăuga administrarea de soluţie hipertonă (3%) i.v. cu o viteză ≤ 0,05 (mL/kg corp/minut); efectul ar trebui monitorizat continuu prin măsurarea o dată pe oră; perfuzia ar trebui oprită imediat ce natremia a crescut cu 12 mEq/L sau până la 130 mEq/L, în funcţie de care apare întâi. Totuși, dacă soluția salină hipertonă este administrată prea rapid la un pacient la care hiponatremia este mai veche de 24-48 de ore, poate produce mielinoliză centrală continuă, un sindrom neurologic, potențial letal, cauzat de modificări ale fluidului osmotic. În cazul SIADH cronic, se pot administra demeclociclină (150-300 mg p.o. x 3/zi) sau fludrocortizon (0,05-0,2 mg p.o. x 2/zi). Au mai fost folosiţi antagoniştii de vasopresină, dar experienţa cu aceşti agenţi în tratamentul SIADH este limitată.

Pentru mai multe informaţii, vezi Robertoson G. L.: Disorders of the Neurohypophysis, cap. 340, p. 2902, în HPIM-18.

CAPITOLUL 181
Afecțiunile glandei tiroide

Afecţiunile glandei tiroide sunt produse în primul rând de procese autoimune care stimulează producerea în exces a hormonilor tiroidieni (tireotoxicoză) sau care determină distrucția țesutului glandular și deficit hormonal (hipotiroidie). Procesele neoplazice localizate în glanda tiroidă determină formarea de noduli benigni sau cancer tiroidian.

Secreţia tiroidiană de tiroxină (T_4) şi triidotironină (T_3) este controlată prin bucla endocrină de feedback (vezi Fig. 179-1). O parte din T_3 este secretat de tiroidă, dar majoritatea este produsă prin deiodimizarea T_4 în țesuturile periferice. Atât T_4 cât şi T_3 se leagă de proteine plasmatice [globulina transportoare de tiroxină (TBG-thyroxine binding globulin), transtiretina (care leagă doar T_4) şi albumina]. Creşterea nivelului total al T_4 şi T_3, cu niveluri libere normale arată anomalii ale proteinelor de transport al hormonilor tiroidieni (sarcină, tratament cu estrogeni, ciroză, hepatită şi boli ereditare). Invers, scăderea nivelurilor T_4 şi T_3 totale cu niveluri normale ale T_4 şi T_3 libere apar în boli sistemice grave, hepatopatii cronice sau nefroză.

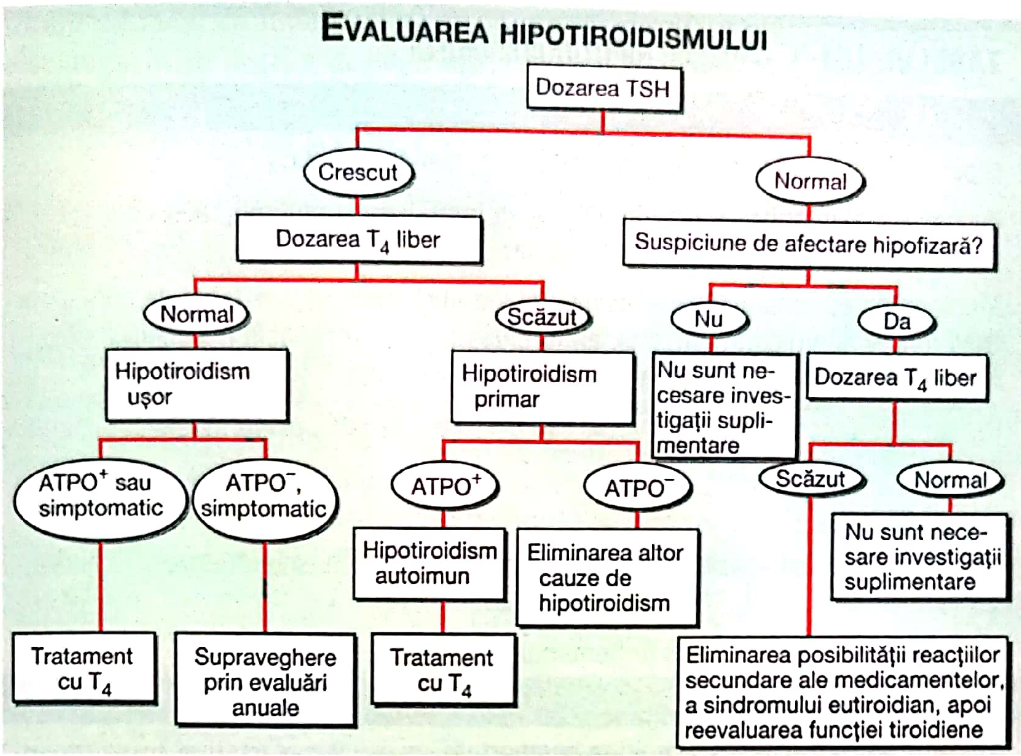


FIGURA 181-1 Evaluarea hipotiroidismului. ATPO⁺, prezența anticorpilor antitireoperoxidază; ATPO⁻, anticorpi antitireoperoxidază absenți; TSH, hormon tireotrop.

HIPOTIROIDISMUL

Etiologie

Deficitul secreției de hormoni tiroidieni poate fi cauzat de insuficiența tiroidiană (hipotiroidism primar) sau, mai rar, de boli hipofizare sau hipotalamice (hipotiroidism secundar) (Tabelul 181-1). Hipotiroidismul tranzitor apare în tiroidita silențioasă sau subacută. Hipotiroidismul subclinic (sau ușor) se caracterizează prin niveluri normale ale hormonilor tiroidieni liberi și ușoară creștere a nivelului TSH; în pofida numelui, unii pacienți pot prezenta simptome ușoare. În cazul unor niveluri foarte crescute ale TSH-ului și scăzute ale T_4 liber, simptomele devin aparente în hipotiroidismul clinic (manifest). În zonele fără deficit de iod, tiroidita autoimună și cauzele iatrogene reprezintă etiologia cea mai frecventă a hipotiroidismului. Vârsta medie în momentul diagnosticului este în jur de 60 de ani, prevalența crescând cu vârsta. Hipotiroidismul congenital este prezent la 1 din 4 000 de nou-născuți; importanța recunoașterii acestei afecțiuni și a tratamentului prompt pentru dezvoltarea copilului a dus la adoptarea programelor de screening neonatal.

Manifestări clinice

Simptomele hipotiroidismului includ: stare de letargie, tegumente și păr uscate, intoleranță la frig, căderea părului, dificultăți de concentrare, tulburări de memorie, constipație, creștere ușoară în greutate cu apetit scăzut, dispnee, răgușeală, crampe musculare și menoragie. Semnele principale decelate la examenul fizic sunt: bradicardie, hipertensiune diastolică ușoară, prelungirea fazei de relaxare a reflexelor osteo-tendinoase și extremități reci. La palpare, se poate decela gușa sau tiroidita poate fi atrofică și nepalpabilă. Pot fi prezente și

TABELUL 181-1 CAUZELE HIPOTIROIDISMULUI

Primare
Hipotiroidism autoimun: tiroidita Hashimoto, tiroidita atrofică
Iatrogen: tratamentul cu I^{131}, tiroidectomia totală sau subtotală, radioterapia în regiunea cervicală pentru limfom sau cancer
Medicamente: administrare excesivă de iod (inclusiv prin substanțe de contrast iodate și amiodaronă), litiu, antitiroidiene de sinteză, acid p-aminosalicilic, interferon-α și alte citokine, aminoglutimidă, sunitinib.
Hipotiroidism congenital: agenezie sau ectopie a tiroidei, dishormogeneză, mutații ale TSH-R
Deficit de iod
Boli infiltrative: amiloidoză, sarcoidoză, hemocromatoză, sclerodermie, cistinoză, tiroidita Riedl
Hiperexpresia deiodinazei 3 în hemangiomul infantil
Tranzitorii
Tiroidita indoloră, inclusiv tiroidita postpartum
Tiroidita subacută
Sistarea tratamentului cu tiroxină la pacienții cu tiroidită intactă
După tratamentul cu I^{131} sau tiroidectomie subtotală pentru boala Basedow-Graves
Secundare
Insuficiență hipofizară: tumori, intervenții chirurgicale sau radioterapie hipofizară, boli infiltrative, sindrom Sheehan, traumatisme, forme genetice de deficite pluri-hormonale hipofizare
Deficit izolat de TSH sau TSH inactiv
Tratament cu bexaroten
Afecțiuni hipotalamice: tumori, traumatisme, boli infiltrative, idiopatic

Abrevieri: TSH, hormon tireotrop; TSH-R, receptor pentru TSH.

sindromul de tunel carpian, cardiomegalie (din cauza revărsatului pericardic). În stadii avansate, pacientul prezintă un facies inexpresiv, păr friabil cu alopecie difuză, edeme palpebrale, macroglosie, tegumente palide şi reci. Afecţiunea poate evolua către coma mixedematoasă (hipotermie, stare de stupoare şi depresie respiratorie). Factorii predispozanţi pentru comă mixedematoasă sunt: expunere la temperatură scăzută, traumatisme, infecţii şi administrarea de narcotice. În hipotiroidismul uşor, manifestările clinice pot să fie absente, tabloul clinic fiind dominat de stare de oboseală şi simptome vagi de boală.

Diagnostic

Scăderea nivelului seric al T_4 liber este comună în toate tipurile de hipotiroidism. Un nivel seric crescut al TSH-ului este un marker sensibil al hipotiroidismului primar, dar nu apare în hipotiroidismul secundar. Figura 181-1 prezintă o schemă a investigaţiilor folosite pentru diagnosticarea şi stabilirea cauzelor acestuia. Nivelul anticorpilor antitireoperoxidază (ATPO) este crescut la > 90%

dintre pacienții cu hipertiroidism autoimun. De asemenea, pot fi prezente și alte anomalii ale testelor de laborator: creșterea colesterolului, a cretinin-fosfokinazei și anemia. Electrocardiograma poate arăta bradicardie, complexe QRS cu amplitudine redusă și unde T aplatizate sau inversate.

TRATAMENT Hipotiroidism

La adulții cu vârsta sub 60 de ani, fără afecțiuni cardiace cunoscute, tratamentul este inițiat cu 50-100 μg de levotiroxină (T_4) pe zi. La pacienții vârstnici sau cu boală coronariană cunoscută, doza inițială de levotiroxină este 12,5-25 μg/zi. Doza de levotiroxină se crește cu câte 12,5-25 μg/zi la fiecare 6-8 săptămâni, în funcție de nivelul TSH-ului, ținta tratamentului fiind un TSH normal. Doza medie de substituție este de regulă 1,6 μg/kg corp/zi, dar dozarea trebuie individualizată și ghidată de nivelul TSH-ului. În hipotiroidismul secundar nu se pot folosi nivelurile TSH, terapia fiind ghidată de nivelul seric al T_4 liber. La femeile care urmează tratament de substituție tiroidiană ar trebui evaluată imediat după confirmarea sarcinii, doza tipică de levotiroxină trebuie crescută cu 30-50% în timpul sarcinii, deoarece hipotiroidismul matern poate afecta dezvoltarea neurală a fătului. Tratamentul comei mixedematoase include levotiroxină administrată în bolus intravenos (500 μg), urmată de administrare zilnică de 50-100 μg, la care se asociază: hidrocortizon (50 mg la 6 ore), deoarece rezerva hormonală suprarenaliană este redusă; ventilație asistată mecanic; folosirea de pături izolatoare și tratamentul factorilor precipitanți.

TIREOTOXICOZA

Etiologie

Cauzele excesului de hormoni tiroidieni includ: hipertiroidismul primar (boala Graves, gușa toxică multinodulară, adenomul toxic, excesul de iod), distrucția tiroidiană (tiroidita subacută, tiroidita indoloră, tratament cu amiodarnă, radiații), surse extratiroidiene de hormoni tiroidieni (tireotoxicoza factitia, struma ovarii, carcinomul folicular funcțional) și hipertiroidismul secundar [adenomul hipofizar secretant de TSH, sindromul de rezistență la hormonii tiroidieni, tumori secretante de gonadotropină corionică (hCG), tireotoxicoza gestațională]. Boala Graves, cauzată de activarea anticorpilor antireceptor-TSH, este cea mai comună cauză de tireotoxicoză, fiind responsabilă de 60-80% dintre cazuri. Este de 10 ori mai frecventă la femei față de bărbați și apare de obicei între 20 și 50 de ani.

Manifestări clinice

Simptomele includ: nervozitate, iritabilitate, intoleranță la căldură, transpirații excesive, palpitații, oboseală și slăbiciune musculară, scădere în greutate cu scăderea apetitului, diaree, oligomenoree. Pacientul este neliniștit și anxios. Pielea este caldă și umedă; unghiile sunt dezlipite de patul unghial (unghii Plummer); poate apărea retracție palpebrală sau întârzierea coborârii pleoapelor. Manifestările cardiovasculare sunt: tahicardie, hipertensiune arterială sistolică, suflu sistolic și fibrilație atrială. De asemenea, pot fi prezente un tremor fin al extremităților, miopatie proximală și hiperreflexie. În cazul tireotoxicozelor cu evoluție lungă, poate apărea osteopenia. La vârstnici, manifestările

tireotoxicozei pot fi discrete sau mascate, principalele manifestări fiind astenia și scăderea ponderală („tireotoxicoza apatică").

În boala Graves, tiroidita este de obicei mărită difuz, ajungând la de două până la trei ori volumul normal; poate apărea un suflu. Caracteristici sunt oftalmopatia infiltrativă (cu grade variate de proptoză, edeme periorbitale și oftalmoplegie) și dermopatia (mixedem pretibial); acestea sunt manifestări extratiroidiene ale procesului autoimun. În tiroidita subacută, tiroida este mărită de volum și dureroasă, însoțită uneori de febră. Durerea iradiază adesea în mandibulă sau ureche. Simptomele de infecție acută de căi respiratorii superioare pot precede manifestările tiroidiene. În adenomul toxic sau în gușa toxică multinodulară pot fi prezenți noduli (unul sau mai mulți).

Criza tireotoxică, sau furtuna tiroidiană, este un eveniment rar, care reprezintă o exacerbare a hipertiroidismului cu risc vital, însoțită de febră, delir, convulsii, aritmii, comă, vărsături, diaree și icter.

Diagnostic

În figura 181-2 sunt prezentate pe scurt investigațiile folosite pentru stabilirea diagnosticului de tireotoxicoză și a etiologiei acesteia. Nivelul seric al TSH-ului este un marker sensibil al tireotoxinei cauzate de boala Graves, nodulii autonomi, tiroidită și tratamentul cu levotiroxină exogenă. Anomaliile care se pot asocia tireotoxicozei sunt creșterea nivelurilor bilirubinei, ale enzimelor hepatice și ale feritinei. Scintigrafia tiroidiană poate fi necesară pentru a diferenția diferitele etiologii: captarea crescută difuză din boala Graves și gușa nodulară versus captarea redusă din distrucția tiroidiană, excesul de iod și sursele extratiroidiene de hormoni tiroidieni. (**Notă:** radioiodul este un nucleotid necesar pentru captarea tiroidiană cantitativă, în timp ce techneţiul este util doar în scop imagistic). VSH-ul este crescut în tiroidita subacută.

TRATAMENT Tireotoxicoză

Boala Graves se tratează cu medicamente antitiroidiene sau cu iod radioactiv; tiroidectomia subtotală este rareori recomandată. Principalele antitiroidiene de sinteză sunt: metimazolul sau carbimazolul (doza inițială este 10-20 mg x 2-3/zi), putând fi redusă treptat până la 2,5-10 mg/zi) și propiltiouracil (100-200 mg la 8 ore inițial, doza fiind redusă treptat la 50 mg x 1-2/zi). Metimazolul este recomandat majorității pacienților deoarece este mai ușor de dozat. Funcția tiroidiană trebuie evaluată la 3-4 săptămâni după inițierea tratamentului, doza fiind ajustată în funcție de nivelul T_4 liber. Adesea secreția de TSH rămâne supresată pentru câteva luni și nu reprezintă, deci, un marker sensibil pentru monitorizarea tratamentului în primele câteva luni. Efectele secundare frecvente sunt: erupțiile cutanate, urticaria, febra și artralgiile (1-5% dintre pacienți). Printre reacțiile adverse rare, dar grave, se numără hepatita, un sindrom asemănător lupusului eritematos sistemic și agranulocitoza (< 1%). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni scrise în legătură cu simptomatologia unei eventuale agranulocitoze (dureri în gât, febră, ulcerații bucale) și recomandarea de a sista tratamentul până când agranulocitoza poate fi exclusă printr-o hemoleucogramă.

Propranololul (20-40 mg la 6 ore) sau alte beta-blocante cu durată mai lungă de acțiune, cum ar fi atenololul (50 mg/zi) pot fi utile pentru controlul

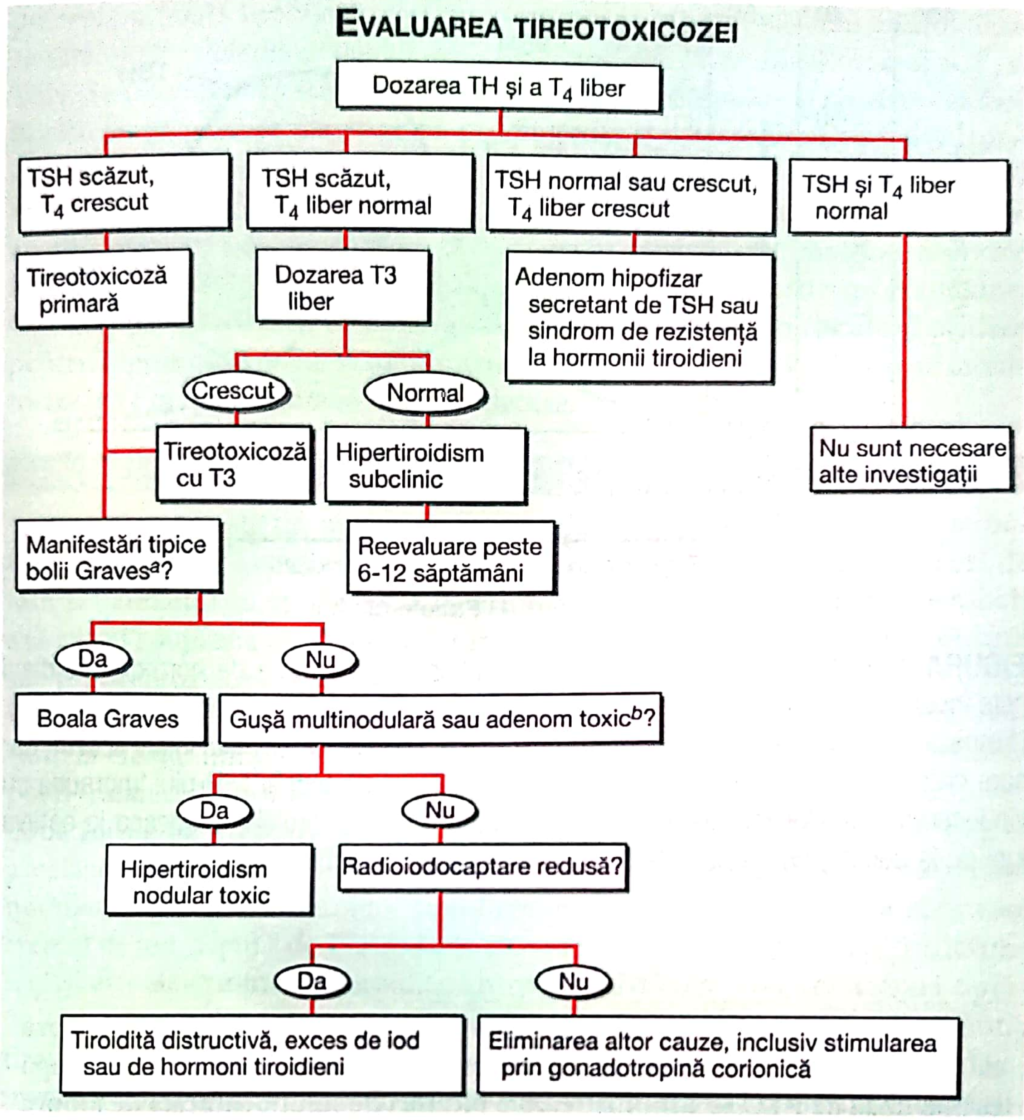


FIGURA 181-2 Algoritm de evaluare a unei tireotoxicoze.
[a] Gușă difuză, prezența de ATPO, oftalmopatie, dermopatie; [b] poate fi confirmată prin scintigrafie. TSH, hormon tireotrop.

simptomatologiei adrenergice, mai ales în etapele inițiale, înainte ca antitiroidienele de sinteză să intre în acțiune. La toți pacienții cu fibrilație atrială trebuie luat în considerare tratamentul anticoagulant cu warfarină. Radioterapia poate fi folosită ca tratament inițial la pacienții la care nu se obține remisiune după 1-2 ani de terapie cu antitiroidiene de sinteză. La pacienții vârstnici sau la cei care prezintă afecțiuni cardiace ar trebui avut în vedere tratamentul preliminar cu antitiroidiene de sinteză, care sunt stopate cu 3-5 zile înainte de începerea radioiodoterapiei. Tratamentul cu iod radioactiv este contraindicat în sarcină; în schimb, simptomele pot fi controlate cu cea mai mică doză eficientă de propiltiouricil (PTU). (Metimazolul este contraindicat în sarcină deoarece au fost raportate cazuri de agenezie cutanată fetală). Pentru senzația de disconfort ocular (cornee uscată) se pot administra lacrimi artificiale și se pot folosi bandaje pentru ochi în timpul somnului. Exoftalmia progresivă cu chemosis, oftalmoplegie și tulburări de vedere se tratează cu doze crescute de prednison (40-80 mg/zi), fiind necesar consultul unui medic oftalmolog; poate fi necesară decompresia oculară.

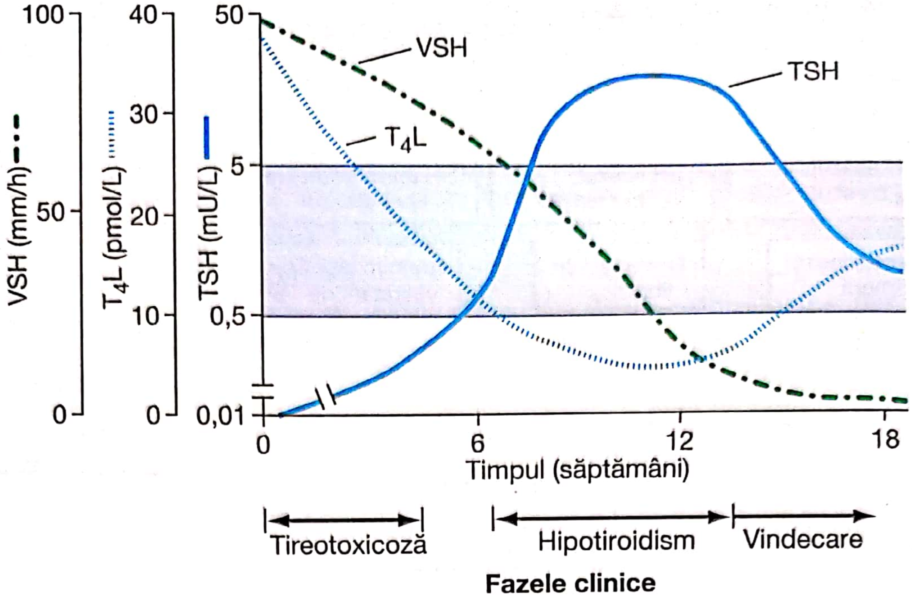


FIGURA 181-3 Evoluția clinică a tiroiditei subacute. Eliberarea de hormoni tiroidieni este însoțită inițial de o fază tireotoxică, cu inhibarea secreției de hormon tireotrop (TSH). Urmează apoi faza de hipotiroidism, cu T_4 scăzut și un nivel al TSH-ului inițial scăzut, dar care crește treptat. În timpul fazei de vindecare, nivelul crescut al TSH-ului împreună cu vindecarea leziunilor foliculare duc la normalizarea funcției tiroidiene, adesea la câteva luni de la debutul bolii. VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; T_4L, T_4 liber.

În criza tireotoxică se administrează doze mari de propiltiouricil (doza de încărcare: 600 mg) oral, pe sondă nazogastrică sau rectal; la o oră după prima doză de PTU se administrează 5 picături de soluție saturată de iodură de potasiu (SSKI) la 6 ore. PTU (200-300 mg la 6 ore) trebuie administrat în continuare, la care se asociază propanolol (40-60 mg p.o. la 4 ore sau 2 mg i.v. la 4 ore) și dexametazonă (2 mg la 6 ore). Cauza subiacentă precipitantă trebuie descoperită și tratată.

Radioiodoterapia este tratamentul de elecție pentru nodulii toxici. Tiroidita subacută în faza tireotoxică se tratează cu AINS și beta-blocante pentru a controla simptomele, cu monitorizarea nivelurilor TSH-ului și ale T_4 liber la fiecare 4 săptămâni. Antitiroidienele de sinteză nu sunt eficiente în tiroidită. Evoluția clinică a tiroiditei subacute este prezentată în Figura 181-3. Dacă faza de hipotiroidism se prelungește, poate fi nevoie de tratament de substituție cu levotiroxină (50-100 μg/zi). Tiroidita indoloră (sau tiroidita postpartum dacă apare la 3-6 luni după naștere) se tratează cu beta-blocante în faza tireotoxică și cu levotiroxină în faza de hipotiroidism, dar aceasta ar trebui întreruptă după 6-9 luni, deoarece boala evoluează întotdeauna spre vindecare.

SINDROMUL BOLII EUTIROIDIENE

Orice afecțiune acută severă poate determina variații ale concentrațiilor serice ale TSH-ului sau ale hormonilor tiroidieni, în absența unei afecțiuni tiroidiene; de aceea testarea de rutină a funcției tiroidiene nu se recomandă la pacienții suferind de o afecțiune acută cu excepția cazurilor în care se suspicionează

puternic o boală tiroidiană. Cel mai frecvent în sindromul bolii eutiroidiene se întâlneşte scăderea nivelului de T_3 total şi liber, cu un nivel normal al T_4 şi TSH. Se consideră că scăderea T_3 este un răspuns adaptativ la statusul catabolic. Pacienţii cu stare foarte gravă pot prezenta o scădere dramatică a T_4 total cu nivel normal al T_4 liber. Nivelul TSH se poate situa între < 0,1 mU/L şi > 20 mU/L; aceste modificări dispar după vindecarea bolii. Mecanismele exacte ale acestei afecţiuni nu sunt cunoscute încă, dar se pare că sunt implicate alterarea legării T_4 de TBG şi efectele nivelurilor crescute de glucocorticoizi şi citokine. Cu excepţia cazurilor în care există date anamnestice sau clinice care să pledeze pentru hipotiroidism, nu se administrează hormoni tiroidieni, ci doar se monitorizează funcţia tiroidiană după vindecare.

EFECTELE AMIODARONEI ASUPRA FUNCŢIEI TIROIDIENE

Amiodarona este un medicament antiaritmic de clasă III, care are o structură asemănătoare hormonilor tiroidieni şi care conţine o cantitate crescută de iod; tratamentul cu amiodaronă determină supraîncărcarea cu iod şi se asociază cu: (1) supresia acută şi tranzitorie a funcţiei tiroidiene, (2) hipotiroidism sau (3) tireotoxicoză. Aceste efecte pot fi doar parţial atribuite încărcării cu iod. Hipotiroidismul poate apărea la pacienţii cu boală tiroidiană preexistentă, sensibili la efectul inhibitor al unui aport iodat crescut. Pacienţii cu hipotiroidism pot fi trataţi cu levotiroxină fără să fie necesară întreruperea amiodaronei. Există două forme de tireotoxicoză indusă de amiodaronă (TIA). Tipul 1 de TIA se asociază cu o afecţiune tiroidiană subiacentă (boala Graves subclinică sau guşa nodulară). Sinteza hormonilor tiroidieni devine excesivă din cauza aportului crescut de iod. Tipul 2 de TIA apare la persoanele fără anomalii tiroidiene intrinseci şi este determinat de tiroidita distructivă. Diferenţierea celor două tipuri de TIA este dificilă deoarece supraîncărcarea cu iod interferează cu scintigrafia tiroidiană. Dacă este posibil, în TIA ar trebui întreruptă administrarea medicamentului, deşi acest lucru este cel mai adesea dificil de realizat din cauza aritmiei subiacente. Amiodarona are un timp de înjumătăţire lung, efectele ei persistând mai multe săptămâni după întreruperea tratamentului. În TIA tip 1, se pot folosi antitiroidiene de sinteză în doze mari, dar sunt adesea ineficiente. În TIA tip 2, se pot folosi iodat de sodiu (500 mg/zi) sau tireopanoat de sodiu (500 mg, 1-2 doze/zi) pentru a scădea rapid nivelul hormonilor tiroidieni. Percloratul de potasiu (200 mg la 6 ore) se foloseşte pentru scăderea cantităţii de iod de la nivelul tiroidei, dar tratamentul pe termen lung poate produce agranulocitoză. Glucocorticoizii în doze mari sunt parţial eficienţi. Litiul poate fi utilizat pentru a bloca eliberarea de hormoni tiroidieni. În unele cazuri, poate fi necesară tiroidectomia subtotală pentru a controla tireotoxicoza.

GUŞA NETOXICĂ

Termenul de guşă se referă la o glandă tiroidă mărită în volum (> 20-25 g), care poate fi difuză sau nodulară. În general, guşa apare mai frecvent la femei decât la bărbaţi. Cauzele pot fi: defectele de biosinteză, deficitul de iod, bolile autoimune, expunerea la factori guşogeni (varză, manioc etc.) şi boala nodulară. Pe plan global, deficitul de iod este cea mai frecventă cauză a guşei. Guşa netoxică multinodulară este comună atât la populaţia din zone cu deficit de iod, cât şi din zone fără deficit, cu o prevalenţă de până la 12%. Etiologia, în afară de deficitul de iod, este de obicei necunoscută, putând fi multifactorială. Dacă funcţia tiroidiană este normală, majoritatea guşelor sunt asimptomatice. Guşa plonjantă poate determina obstrucţia aperturii toracice superioare şi

trebuie evaluată prin probe funcționale respiratorii și CT sau RMN la pacienții cu semne sau simptome de obstrucție (dificultăți de înghițire, compresie traheală sau pletoră). La toți pacienții cu gușă ar trebuie evaluată funcția tiroidiană pentru a exclude tireotoxicoza sau hipotiroidismul. În general, ecografia nu este indicată de rutină în evaluarea gușei difuze, ci doar atunci când examenul fizic decelează un nodul palpabil.

Tratamentul cu suplimente de iod sau substituția hormonală induc o regresie în grade variabile a gușei în cazul deficitului de iod. Terapia de substituție hormonală este eficientă rareori în reducerea semnificativă a gușei netoxice care nu este cauzată de deficitul de iod sau de un deficit în sinteza hormonilor tiroidieni. Radioiodoterapia reduce dimensiunile gușei cu aproximativ 50% la majoritatea pacienților. Tratamentul chirurgical este foarte rar indicat în gușa difuză, cu excepția cazurilor de compresie, în cazul gușei multinodulare netoxice.

GUȘA MULTINODULARĂ TOXICĂ ȘI ADENOMUL TOXIC

GUȘA MULTINODULARĂ TOXICĂ (GMN)

Pe lângă manifestările gușei, tabloul clinic al GMN toxice mai cuprinde: hipertiroidism subclinic sau tireotoxicoză ușoară. Pacientul este de obicei vârstnic și poate prezenta fibrilație atrială sau palpitații, tahicardie, nervozitate, tremor sau scădere ponderală. Expunerea recentă la iod, din substanțe de contrast sau alte surse, poate precipita sau agrava tireotoxicoza; acest fenomen poate fi prevenit prin administrarea de antitiroidiene de sinteză. Nivelul de TSH este scăzut. Nivelul T_4 poate fi normal sau doar ușor crescut; T_3 crește de obicei mai mult decât T_4. Scintigrafia tiroidiană arată captarea heterogenă, cu numeroase regiuni de captare crescută sau scăzută; radioiodocaptarea pe 24 de ore poate să nu fie crescută. Nodulii reci din gușa multinodulară trebuie evaluați la fel ca nodulii solitari (vezi mai jos). Antitiroidienele de sinteză, adesea în combinație cu beta-blocantele, permit normalizarea funcției tiroidiene și controlul manifestărilor clinice ale tireotoxicozei, dar nu induc remisiunea. Ar trebui luată în considerație o ședință de radioterapie înainte ca pacienții, de obicei vârstnici, să fie supuși intervenției chirurgicale. Tiroidectomia subtotală asigură tratamentul definitiv al gușei și al tireotoxicozei. Înainte de operație ar trebui restaurat eutiroidismul prin antitiroidiene de sinteză.

ADENOMUL TOXIC

Un nodul tiroidian unic, cu secreție autonomă este denumit adenom toxic. Majoritatea cazurilor sunt produse de mutații somatice activatoare ale receptorului pentru TSH. Tireotoxicoza este de obicei ușoară. Scintigrafia tiroidiană pune diagnosticul de certitudine, evidențiind creșterea localizată a captării în zona nodulului autonom, cu captare scăzută în restul glandei, deoarece activitatea tiroidei normale este supresată. Tratamentul de elecție este de obicei ablația prin iod radioactiv, cu doze relativ mari (de exemplu, 10, 29,9 mG^{131}/).

TUMORILE TIROIDIENE

Etiologie

Tumorile tiroidiene pot fi benigne (adenoame) sau maligne (carcinoame). Tumorile maligne cu originea în epiteliul folicular sunt: carcinomul papilar, carcinomul folicular și carcinomul tiroidian anaplazic. Incidența cancerului tiroidian este de aproximativ 9 cazuri/100 000 de persoane/an. Cancerul tiroidian papilar este cel mai frecvent tip de cancer tiroidian (70-90%). Este adesea

multifocal și prezintă invazie locală la nivelul tiroidei. Cancerul tiroidian folicular este greu de diagnosticat prin puncție cu ac subțire deoarece diferența dintre tumorile foliculare benigne și maligne este dată în mare parte de evidențierea invaziei vaselor, a nervilor sau a structurilor adiacente. Au tendința la diseminare hematogenă, producând metastaze osoase, pulmonare și la nivelul SNC. Carcinomul anaplastic este rar, cu grad înalt de malignitate și rapid fatal. Limfomul tiroidian apare adesea pe fondul unei tiroidite Hashimoto; o tumoră tiroidiană care crește rapid în dimensiuni ridică suspiciunea acestui diagnostic. Carcinomul tiroidian medular se formează din celulele parafoliculare (C) care produc calcitonină; poate apărea sporadic sau ca formă familială, uneori în asociere cu neoplazia endocrină multiplă tip 2.

Manifestări clinice

Manifestările clinice care sugerează carcinomul sunt: apariția recentă sau creșterea rapidă în dimensiuni a unui nodul sau a unei mase tiroidiene, istoric de iradiere la nivelul gâtului, implicarea ganglionilor limfatici, răgușeală și fixarea de țesuturile înconjurătoare. Mărirea glandei poate duce la compresia și deplasarea traheei sau a esofagului și la apariția de simptome obstructive. Vârsta < 20 de ani și > 45 de ani, sexul masculin și prezența unui nodul mare se asociază cu prognostic nefavorabil.

Diagnostic

Evaluarea unui nodul solitar este redată în Figura 181-4.

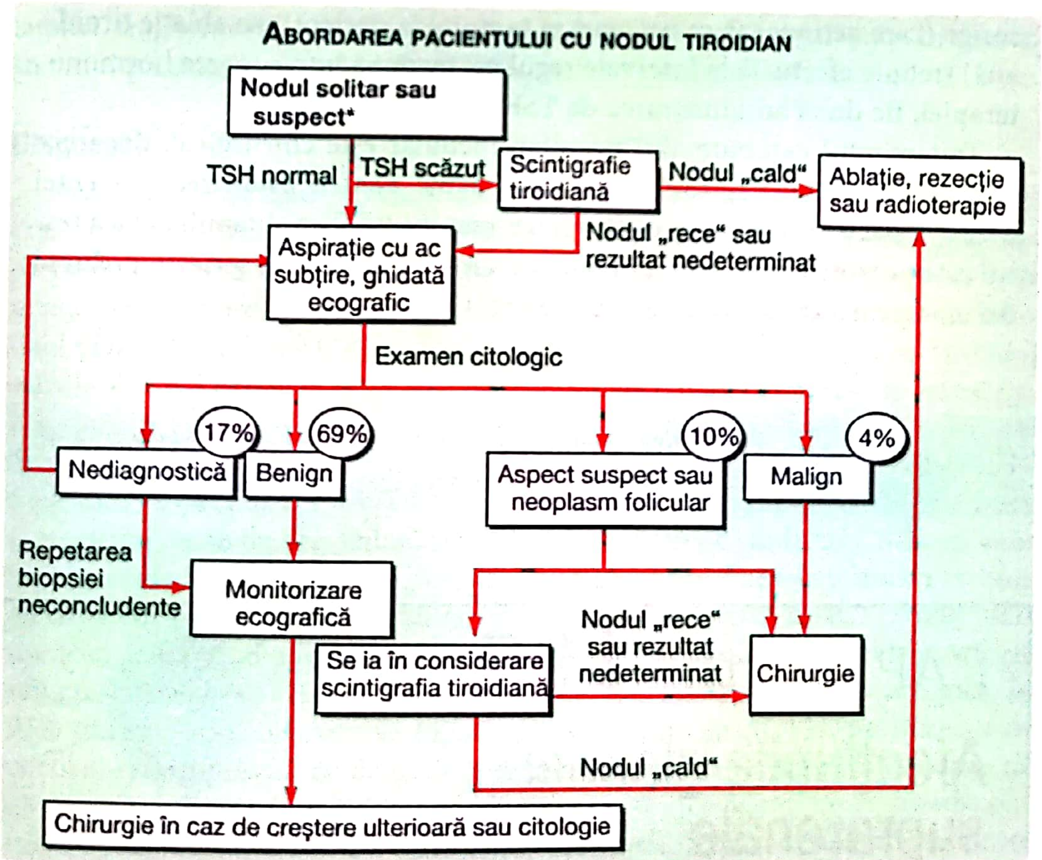


FIGURA 181-4 Abordarea unui pacient cu nodul tiroidian
* Aproximativ o treime dintre noduli sunt chistici sau micști (solid-chistic). TSH, hormon tireotrop.

TRATAMENT Tumori tiroidiene

Nodulii benigni tiroidieni trebuie monitorizaţi prin examinări seriate. Supresia secreţiei de TSH cu levotiroxină duce la scăderea în dimensiuni a aproximativ 30% dintre noduli. Dacă dimensiunile unui nodul nu scad după 6-12 luni de tratament supresiv, acesta ar trebui întrerupt.

Adenoamele foliculare nu pot fi deosebite de carcinoamele foliculare pe baza examenului citologic al specimenului obţinut prin aspiraţie pe ac subţire. Extinderea rezecţiei chirurgicale (lobectomie versus tiroidectomie subtotală) trebuie discutată înainte de intervenţia chirurgicală.

Tiroidectomia subtotală se recomandă în carcinomul papilar sau folicular şi trebuie efectuată de un chirurg cu experienţă în acest tip de procedură. Dacă factorii de risc şi caracteristicile patologice indică necesitatea radioiodoterapiei, pacientul trebuie tratat câteva săptămâni postoperator cu levotiroxină (T_3, 25 μg x 2-3/zi), apoi două săptămâni de pauză pentru pregătirea pacientului în vederea radioablaţiei postchirurgicale a ţesutului rezidual. Se administrează o doză de I^{131} când nivelul TSH este > 50 UI/L. Ca alternativă, poate fi utilizat TSH recombinat pentru a creşte nivelul TSH preablaţie. Acesta pare a fi cel puţin la fel de eficient ca întreruperea hormonoterapiei pentru terapia prin radioablaţie. Supresia cu levotiroxină a TSH până la un nivel scăzut, dar detectabil (0,1-0,5 UI/L) este indicată la pacienţii cu risc scăzut de recurenţă şi pentru un nivel complet de supresie la cei cu risc crescut de recidivă. La aceştia din urmă, T_4 liber trebuie monitorizat pentru a evita supradozarea. Urmărirea prin scintigrafii şi dozări ale tireoglobulinei serice (care acţionează ca un marker tumoral la pacienţii cu ablaţie tiroidiană) trebuie efectuată la intervale regulate, fie după întreruperea hormonoterapiei, fie după administrarea de TSH uman recombinat.

Tratamentul carcinomului tiroidian medular este chirurgical, deoarece aceste tumori nu captează iodul radioactiv. Pentru evaluarea prezenţei MEN-2, pacientul trebuie testat pentru mutaţii RET, ca şi familia, dacă testul este pozitiv. După intervenţia chirurgicală, calcitonina serică reprezintă un marker pentru boala reziduală sau recurentă.

Pentru mai multe informații, vezi Jameson J. L., Weetwan A. P.: Disorders of the Thyroid Gland, cap. 341 p. 2911, în HPIM-18.

CAPITOLUL 182
Afecțiunile glandei suprarenale

Corticosuprarenala secretă trei mari clase de hormoni steroidieni: (1) glucocorticoizi, (2) mineralocorticoizi şi (3) androgeni suprarenalieni. Sindroamele clinice pot rezulta fie din deficitul, fie din excesul acestor hormoni.

Medulosuprarenala produce catecolamine, care produce în exces, determină feocromacitomul (Cap. 126).

HIPERFUNCȚIA CORTICOSUPRARENALEI

SINDROMUL CUSHING

Etiologie

Cauza cea mai comună a sindromului Cushing este iatrogenă, din cauza administrării de glucocorticoizi din motive terapeutice. Sindromul Cushing iatrogen este cauzat de producerea în exces de cortizol (și alți hormoni steroidieni) de către cortexul suprarenalian. Cauza majoră este hiperplazia bilaterală suprarenaliană secundară hipersecreției de hormon adrenocorticotrop (ACTH) de către hipofiză (boala Cushing) sau de surse ectopice (de exemplu, carcinomul pulmonar cu celule mici, carcinomul bronșic, de timus, intestinal sau ovarian, carcinomul medular tiroidian sau feocromacitomul). Adenoamele sau carcinoamele reprezintă aproximativ 15-20% dintre cazurile de sindrom Cushing endogen. Femeile sunt mai frecvent afectate de sindrom Cushing endogen cu excepția sindromului de ACTH ectopic.

Manifestări clinice

Unele manifestări frecvente (obezitatea de tip central, hipertensiunea arterială, osteoporoza, tulburările psihice, acneea, hirsutismul, amenoreea și diabetul zaharat) sunt relativ nespecifice. Manifestările mai specifice includ echimoze care apar la traumatisme minore, vergeturi violacee, miopatie proximală, depunerea de țesut adipos la nivelul feței și interscapular (facies „în lună plină" și „ceafă de bizon") și virilizare (rar). Pot apărea facies pletoric și tegumente subțiri, fragile. Hipokaliemia și alcaloza metabolică sunt importante, în special în cazul producției ectopice de ACTH.

Diagnostic

Diagnosticul de sindrom Cusingh se stabilește prin evidențierea unei secreții crescute de cortizol, cu absența inhibiției normale după administrarea de dexametazonă. Pentru screeningul inițial, se recomandă dozarea cortizolului liber urinar pe 24 de ore, testul de supresie nocturnă cu 1 mg de dexametazonă [cortizol plasmatic la 8 A.M. < 1,8 μg/dL (50 mmol/L)] sau măsurarea cortizolului salivar. Poate fi necesară repetarea testelor sau efectuarea de teste suplimentare. Diagnosticul definitiv în cazurile echivoce este stabilit prin supresia inadecvată a cortizolului urinar [< 10 μg/zi (25 mmol/zi)] sau a cortizolului plasmatic [< 5 μg/dL (140 mmol/L)] după administrarea a 0,5 mg dexametazonă la fiecare 6 ore, timp de 48 de ore. Odată stabilit diagnosticul de sindrom Cushing, sunt necesare alte teste biochimice pentru a localiza sursa. Această evaluare trebuie efectuată de un endocrinolog cu experiență. Nivelul scăzut al ACTH-ului plasmatic sugerează un adenom sau un carcinom suprarenalian, niveluri normale sau crescute ale ACTH-ului plasmatic arată o sursă hipofizară sau ectopică. În 95% dintre microadenoamele hipofizare secretante de ACTH, producerea de cortizol este supresată cu doze mari de dexametazonă (2 mg la 6 ore, timp de 48 de ore). Se poate face RMN, dar acesta poate să nu evidențieze microadenoamele, deoarece sunt de obicei foarte mici. Mai mult, deoarece până la 10% dintre sursele ectopice de ACTH pot fi, de asemenea, supresate după testul cu dexametazonă în doze mari, este necesară efectuarea cateterizării sinusului petros inferior pentru a face diferența între originea hipofizară sau nonhipofizară a hipersecreției de ACTH. Și testul cu hormonul eliberator de corticotropină

(CRH) poate fi util pentru determinarea sursei de ACTH. Examenele imagistice ale toracelui şi ale abdomenului sunt necesare pentru a localiza sursele de producere de ACTH ectopic; carcinoamele bronşice de dimensiuni mici pot să nu fie detectate la CT convenţional. Pacienţii care prezintă depresie, obezitate sau etilism cronic pot avea rezultate fals-pozitive la testele pentru sindromul Cushing – stare numită sindrom pseudocushingoid. În mod similar, pacienţii cu afecţiuni acute prezintă adesea anomalii ale probelor de laborator deoarece un factor stresant major întrerupe reglarea normală a secreţiei de ACTH.

TRATAMENT **Sindromul Cushing**

Hipercorticismul necontrolat are un prognostic nefavorabil şi, de aceea, este necesar tratamentul sindromului Cushing. Intervenţia chirurgicală transsfenoidală pentru microadenoamele hipofizare secretante de ACTH este curativă în 70-80% dintre cazuri când este efectuată de un chirurg cu experienţă, dar este necesară urmărirea pe termen lung deoarece aceste tumori pot recidiva. Radioterapia este utilizată când nu se poate realiza intervenţia chirurgicală (Cap. 179). Tratamentul pentru adenomul sau carcinomul suprarenalian este chirurgical; pre- şi postoperator trebuie administraţi glucocorticoizi. În carcinoamele suprarenaliene metastazate şi necrozabile, se administrează mitotan în doze care se cresc treptat până la 6 g/zi în trei sau patru prize pe zi. Uneori, decompresia unui carcinom pulmonar sau rezecţia tumorilor carcinoide poate duce la remisiunea sindromului Cushing ectopic. Dacă sursa de ACTH nu poate fi rezecată, tratamentul cu ketoconazol (600-1 200 mg/zi), metiramină (2-3 g/zi) sau mitotan (2-3 mg/zi) poate ameliora manifestările excesului de cortizol. În unele cazuri, adrenalectomia bilaterală totală este necesară pentru a controla hipercorticismul. Pacienţii cu adenom hipofizar nerezecabil cărora li s-a efectuat adrenalectomie bilaterală au risc de a dezvolta sindrom Nelson (mărirea rapidă a unui adenom hipofizar).

HIPERALDOSTERONISMUL

Etiologie

Aldosteronismul este caracterizat prin hipersecreţia hormonului mineralocorticoid aldosteron. În cazul aldosteronismului primar, cauza este localizată la nivelul glandei suprarenale, fiind fie un adenom suprarenalian, fie o hipertrofie suprarenaliană bilaterală. Cauzele mai rare includ: hiperaldosteronismul glucocorticoid remediabil, unele forme de hipertrofie suprarenaliană congenitală şi alte afecţiuni determinate de excesul adevărat sau aparent de mineralocorticoizi (vezi tabelul 342-3, HPIM-18).

Termenul de hiperaldosteronism secundar este folosit când este prezent un stimul extrasuprarenalian al secreţiei de renină (de exemplu, în stenoza de arteră renală, ciroza hepatică decompensată sau tratamentul cu diuretice).

Manifestările clinice

Majoritatea pacienţilor cu hiperaldosteronism primar prezintă hipertensiune arterială (în special diastolică), dificil de controlat, şi hipokaliemie; de asemenea, este prezentă frecvent cefaleea. Edemele sunt de obicei absente cu excepţia cazurilor cu asociere de insuficienţă cardiacă congestivă sau afectare renală. Hipokaliemia, determinată de pierderile urinare de potasiu, poate cauza

slăbiciune musculară, fatigabilitate şi poliurie, deşi nivelul potasiului poate fi normal la pacienţii cu forme uşoare de hiperaldosteronism primar. Alcaloza metabolică este o manifestare tipică.

Diagnostic

Diagnosticul este sugerat de prezenţa unei hipertensiuni arteriale rezistentă la tratament, care se asociază cu hipokaliemie persistentă la un pacient fără edeme, care nu primeşte diuretice eliminatoare de potasiu. La pacienţii în tratament cu diuretice care elimină potasiu, acestea ar trebui oprite şi pacientul ar trebui să primească suplimente de potasiu 1-2 săptămâni. Dacă hipopotasemia persistă după administrarea de suplimente, pacientul trebuie evaluat prin măsurarea aldosteronului seric şi estimarea activităţii reninei plasmatice. În mod ideal, medicamentele antihipertensive ar trebui oprite înainte de testare, dar de obicei acest lucru nu este posibil. Blocantele receptorilor angiotensinei, blocantele beta-adrenergice, inhibitorii ECA şi antagoniştii receptorilor aldosteronului interferează cu testele de laborator şi trebuie înlocuite, dacă este posibil, cu alte hipertensive. Raportul dintre aldosteronul seric (în ng/dL) şi activitatea plasmatică a reninei (în (ng/dL)/oră) > 30 şi un nivel al aldosteronului > 15 ng/dL sugerează un aldosteronism primar. Lipsa inhibării aldosteronului plasmatic (la < 5 ng/dL după perfuzia a 500 mL/oră de ser fiziologic x 4 ore) sau a aldosteronului urinar după încărcarea cu ser fiziologic sau sodiu (la < 10 µg/zi în ziua 3 cu 200 mmol/zi NaCl oral + fludrocortizon 0,2 mg de două ori pe zi x 3 zile) confirmă hiperaldosteronismul primar. Este necesară prudenţă la încărcarea cu sodiu în cazul pacienţilor hipertensivi. Adenoamele localizate cu ajutorul unei examinări CT de înaltă rezoluţie a glandelor suprarenale. Dacă examenul CT este negativ, se poate realiza o cateterizare bilaterală a venei suprarenale pentru a diagnostica un adenom secretant de aldosteron. Hiperaldosteronismul secundar se asociază cu creşterea activităţii reninei plasmatice.

TRATAMENT **Hiperaldosteronismul**

Intervenţia chirurgicală poate fi curativă la pacienţii cu adenoame, dar nu este eficientă în cazul hiperplaziei suprarenaliene, care se tratează cu spironolactonă (25-100 mg x 2/zi) sau eplerenonă (25-50 mg x 2/zi) şi restricţie de sodiu. Se poate utiliza şi amilorid, un blocant al canalelor de sodiu (5-10 mg x 2/zi). Tratamentul hiperaldosteronismului secundar constă în dietă hiposodată şi corectarea cauzei subiacente.

SINDROAMELE DE HIPERSECREŢIE SUPRARENALIANĂ DE ANDROGENI

Vezi Cap. 186 pentru hirsutism şi virilizare.

INSUFICIENŢA CORTICOSUPRARENALIANĂ

Insuficienţa corticosuprarenaliană primară este cauzată de incapacitatea glandei de a secreta cantităţi suficiente de hormoni, în timp ce insuficienţa corticosuprarenaliană secundară este produsă de sinteza sau eliberarea scăzută de ACTH.

BOALA ADDISON

Etiologie

Boala Addison este cauzată de distrugerea a > 90% din glandă. Cauza cea mai frecventă este distrugerea autoimună (singură sau ca parte a sindroamelor

autoimune poliglandulare de tip I sau II). Tuberculoza este considerată etiologia cea mai importantă. Alte afecţiuni granulomatoase (histoplasmoza, coccidioidomicoza, criptococoza, sarcoidoza), adrenalectomia bilaterală, metastaze bilaterale, hemoragie bilaterală, infecţia cu CMV sau HIV, amiloidoza şi bolile congenitale (unele tipuri de hipoplazie suprarenaliană bilaterală sau adreno-leucodistrofia) sunt cauze adiţionale.

Manifestările clinice

Acestea includ: astenie, slăbiciune musculară, anorexie, greaţă şi vărsături, scădere ponderală, dureri abdominale, hiperpigmentare cutaneo-mucoasă, poftă de alimente sărate, hipotensiune arterială (în special ortostatică) şi, ocazional, hipoglicemie. Analizele de rutină pot fi normale, dar de obicei nivelul seric al Na este scăzut şi cel al K este crescut. Depleția de fluid extracelular accentuează hipotensiunea.

În insuficienţa corticosuprerenaliană secundară, pigmentarea este diminuată, iar nivelul seric al K nu este crescut. Nivelul sodiului este scăzut din cauza hemodiluţiei care rezultă din excesul de vasopresină.

Diagnostic

Cel mai bun test de screening este reprezentat de dozarea cortizolului la 60 de minute după administrarea a 250 µg de cosynotropin i.m. sau i.v. Nivelul cortizolului plasmatic ar trebui să fie > 18 µg/dL 30-60 de minute după ACTH. Dacă răspunsul este anormal, diagnosticul diferenţial între insuficienţa corticosuprerenaliană primară şi secundară se poate face prin dozarea aldosteronului din aceeaşi probă de sânge. În insuficienţa secundară, spre deosebire de cea primară, apare o creştere normală a nivelului aldosteronului (≥ 5 ng/dL). Mai mult, în insuficienţa corticosuprerenaliană primară, nivelul plasmatic al ACTH-ului este crescut, în timp ce, în insuficienţa secundară, nivelul ACTH este scăzut sau în mod inadecvat normal. Pacienţii cu debut recent sau insuficienţă hipofizară parţială pot avea un răspuns normal la testul rapid de stimulare cu ACTH. La aceşti pacienţi, poate fi utilizat pentru diagnostic un test alternativ (testul cu metirapon sau de toleranţă la insulină).

TRATAMENT Boala Addison

Hidrocortizonul, în doză de 15-25 mg/zi, divizat două treimi dimineaţa şi o treime seara, este principalul medicament utilizat pentru substituţia hormonală. La unii pacienţi se poate administra doza de hidrocortizon de trei ori pe zi sau se pot administra alţi glucocorticoizi în doze echivalente. Suplimentarea cu mineralocorticoizi este de obicei necesară în insuficienţa corticosuprerenaliană primară, administrându-se 0,05-0,1 mg de fludrocortizon p.o. zilnic şi menţinându-se un aport adecvat de Na. Dozele trebuie scăzute pentru normalizarea nivelurilor Na şi K şi pentru menţinerea unei tensiuni arteriale normale, fără modificări posturale. Măsurarea nivelului reninei plasmatice poate fi utilă în titrarea dozei. Tratamentul de substituţie mineralococorticoid nu este necesar la pacienţii cu insuficienţă suprarenaliană secundară. Toţi pacienţii cu insuficienţă corticosuprerenaliană ar trebui să fie instruiţi în ceea ce priveşte autoadministrarea parenterală de corticosteroizi şi ar trebui înregistraţi într-un sistem de alertă medicală. În timpul afecţiunilor intercurente, doza de hidrocortizon ar trebui dublată. În criza

addisoniană se administrează hidrocortizon în doză crescută (10 mg/oră în perfuzie continuă sau 100 mg în bolus de trei ori pe zi) în ser fiziologic. Ulterior, dacă pacientul reacționează la tratament și este afebril, doza poate fi scăzută cu 20-30% zilnic până la dozele de substituție uzuale.

HIPOALDOSTERONISMUL

Deficitul izolat de aldosteron, însoţit de o secreţie normală de cortizol, apare în asociere cu hiporeninismul, în cazul unui defect genetic al sintezei de aldosteron, după intervenţiile chirurgicale pentru rezecţia unui adenom secretant de aldosteron (tranzitor) sau în timpul administrării prelungite de heparină. Hipoaldosteronismul hiporeninemic apare în special la adulţii cu diabet zaharat şi insuficienţă renală uşoară; se caracterizează prin hiperkaliemie uşoară până la moderată. De obicei, este o afecţiune benignă care trebuie doar ţinută sub observaţie. Dacă este necesar, fludrocortizonul oral (0,05-0,15 mg/zi p.o.) reface echilibrul electrolitic dacă aportul de sare este adecvat. La pacienţii cu hipertensiune arterială, insuficienţă renală uşoară sau insuficienţă cardiacă congestivă, o abordare alternativă este reprezentată de reducerea aportului de sare şi administrarea de furosemid.

INCIDENTALOMUL

Tumorile suprarenaliene pot fi descoperite la un examen CT sau RMN abdominal (incidenţa este 1-7% şi creşte cu vârsta). Majoritatea (70-80%) „incidentaloamelor" sunt nefuncţionale clinic, iar probabilitatea unui carcinom suprarenalian este scăzută (< 0,01%). Sindroame genetice cum ar fi MEN 1, MEN 2, sindromul Carney şi sindromul McCune-Albright se asociază cu incidentalomul. Primul pas în evaluarea unui astfel de tumori constă în determinarea statusului funcţional prin dozarea metanefrinelor libere plasmatice (pentru feocromacitom) (Fig. 182-1). La pacienţii cunoscuţi cu un neoplasm extrasuprarenalian, există 30-50% şanse ca incidentalomul să fie o metastază. Evaluarea hormonală suplimentară include: testul de supresie cu dexametazonă, 1 mg la miezul nopţii, efectuat la toţi pacienţii cu hipertensiune arterială, DHEAS la femeile cu semne de hipersecreţie de androgeni şi dozarea estradiolului la bărbaţii care prezintă semne de feminizare. Puncţia cu ac subţire este rareori recomandată şi absolut contraindicată dacă se suspicionează un feocromacitom. Cancerul corticosuprarenalian este suspicionat în cazul unei tumori de dimensiuni mari (> 4-6 cm) cu margini neregulate, neomogenă, cu calcificări ale ţesutului moale, densitate tisulară la CT > 10 UH (unităţi Housfield).

UTILIZAREA CLINICĂ A GLUCOCORTICOIZILOR

Glucocorticoizii sunt agenţi farmacologici utilizaţi pentru o varietate de afecţiuni, printre care astmul bronşic, artrita reumatoidă şi psoriazisul. Din cauza probabilităţii mari de apariţie a reacţiilor adverse (creştere ponderală, hipertensiune arterială, facies cushingoid, diabet zaharat, osteoporoză, miopatie, creşterea presiunii intraoculare, necroză ischemică osoasă, infecţii şi hiperlipidemie), este necesară o evaluare atentă a raportului beneficii terapeutice/riscuri. Aceste efecte adverse pot fi micşorate prin alegerea atentă a preparatului steroidian (Tabelul 182-1), folosirea dozei minime eficiente sau a terapiei o dată la două zile, utilizarea de steroizi topici (inhalator, intranazal sau dermic) când este posibil; utilizarea judicioasă a terapiilor nesteroidiene, monitorizarea aportului caloric şi aplicarea de măsuri pentru a minimiza pierderile de masă

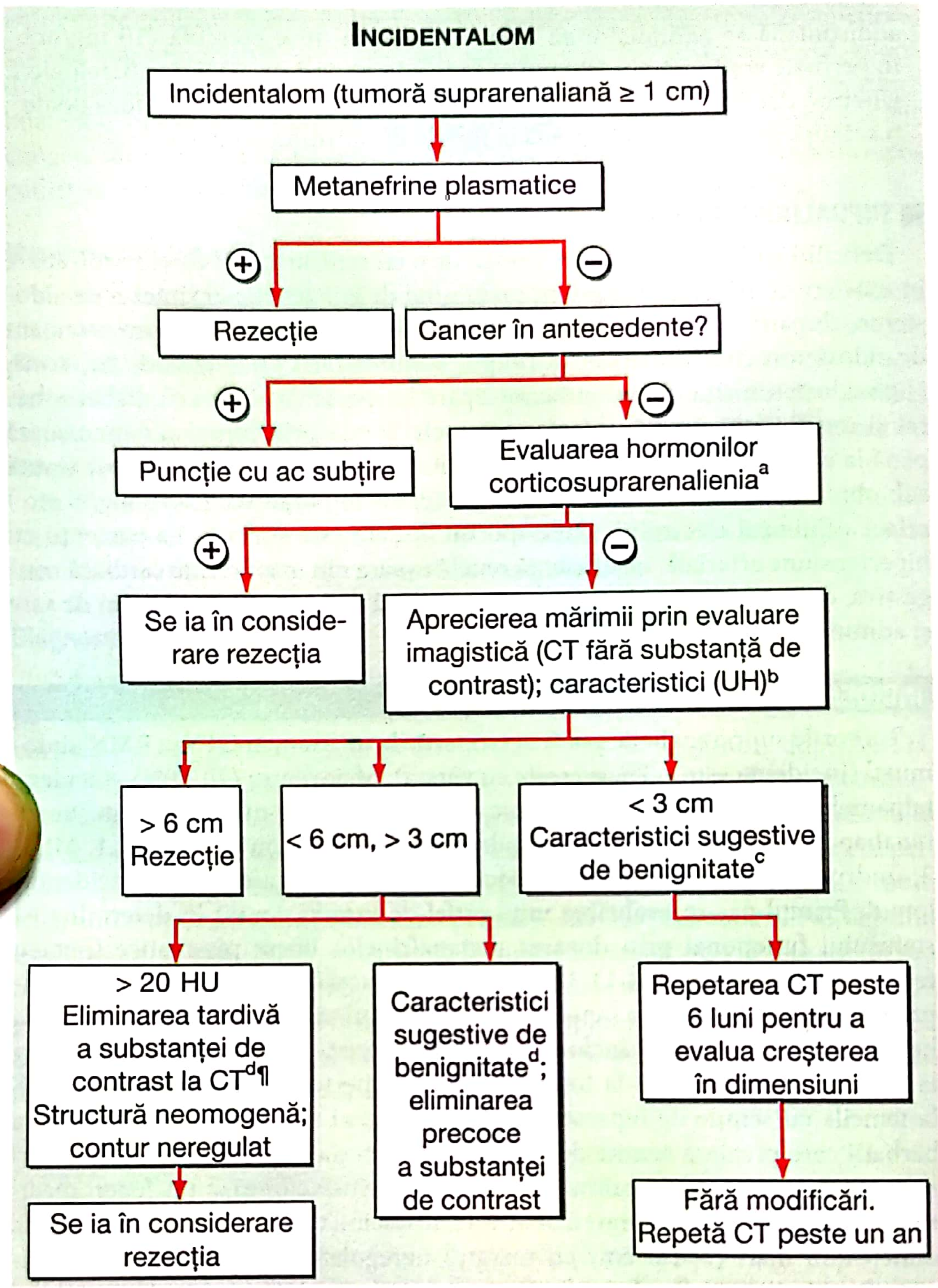


FIGURA 182-1 Incindetalom

[a] Evaluarea hormonilor corticosuprarenalieni: testul de supresie cu dexametazonă la toți pacienții; raportul activitatea reninei plasmatice/aldosteron la pacienții hipertensivi; steroizi sexuali (DHEA sulfat; estradiol) la bărbații și femeile cu tablou clinic sugestiv.

[b] Unități Housfield (UH); o măsură a gradului de atenuare a razelor X sau al conținutului de lipide al tumorilor. O formațiune bogată în lipide (< 10 UH) corespunde unui adenom corticosuprarenalian.

[c] Caracteristici de benignitate: structură omogenă, contur net, UH < 10.

[d] Adenoamele suprarenaliene benigne sunt caracterizate și de eliminarea mai precoce a substanței de contrast în comparație cu alte tumori.

TABELUL 182-1 CORTICOIZI DISPONIBILI

Denumire generică	Potență estimată		
	Efect glucocorticoid	Efect mineralocorticoid	Doză echivalentă
Durată scurtă de acțiune			
Hidrocortizon	1,0	1,0	20,0
Cortizon	0,8	0,8	25,0
Durată medie de acțiune			
Prednison	4,0	0,25	5,0
Metilprednisolon	5,0	0	4,0
Triamcinolon	5,0	0	4,0
Durată lungă de acțiune			
Dexametazonă	30,0	0	0,75
Betametazonă	25,0	0	0,8

TABELUL 182-2 ASPECTE CARE TREBUIE VERIFICATE ÎNAINTE DE INIȚIEREA ADMINISTRĂRII DE GLUCOCORTICOIZI ÎN DOZE TERAPEUCTICE

Prezența tuberculozei sau a altor infecții cronice (radiografie cardiopulmonară, test de tuberclină)
Toleranță alterată la glucoză, antecedente de diabet zaharat tip 2
Osteoporoză documentată (tomodensitometrie la pacienții care au primit un transplant de organe sau la pacientele postmenopauză)
Antecedente de ulcer peptic, gastrită sau esofagită (testul hemoragiilor oculte în scaun)
Hipertensiune, boli cardiovasculare sau hipertrigliceridemie
Antecedente de tulburări psihice

osoasă. Înainte de inițierea terapiei cu glucocorticoizi, pacientul trebuie evaluat pentru determinarea riscului de apariție a complicațiilor (Tabelul 182-2). În timpul perioadelor de stres, pot fi necesare doze crescute de glucocorticoizi deoarece axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală este supresată și glanda corticosuprarenală se poate atrofia din cauza glucocorticoizilor exogeni. În plus, în cazul tratamentului pe termen lung, doza de glucocorticoizi trebuie micșorată treptat din două motive. Pentru a permite axei hipofizo-corticosuprarenală să se refacă și pentru a evita acutizarea bolii subiacente.

Pentru mai multe informații, vezi Arlt W.: Disorders of the Adrenal Cortex, cap. 342, p. 2940, în HPIM-18.

CAPITOLUL 183

Obezitatea

Obezitatea este definită ca masă excesivă de țesut adipos. Deși deseori este echivalată cu termenul de greutate corporală crescută, acesta nu este corect deoarece persoanele slabe, dar cu țesut muscular foarte dezvoltat pot avea o greutate corporală crescută din punctul de vedere al standardelor numerice, fără să aibă o masă de țesut adipos în exces. Cea mai folosită metodă de a aprecia obezitatea și riscul de îmbolnăvire este cu ajutorul *indicelui de masă corporală* (IMC), care este egal cu greutatea/înălțime^2 (în kg/m^2)(Tabelul 183-1). La un IMC similar, femeile au mai multă grăsime corporală decât bărbații. Mai mult, distribuția regională a țesutului adipos poate influența riscurile asociate cu obezitatea. Obezitatea centrală (viscerală primară) [creșterea raportului circumferința taliei/circumferința șoldurilor (raport talie/șold), > 0,9 la femei și > 1 la bărbați] este asociată independent cu un risc crescut de sindrom metabolic, diabet zaharat, hiperandrogenism la femei și boli cardiovasculare. Prevalența obezității a crescut dramatic în ultimele trei decenii. În SUA, în anul 2008, 34% dintre adulții cu vârsta peste 20 de ani erau obezi (IMC > 30), iar 34% erau supraponderali (IMC 25-30). Cel mai alarmant este aceeași tendință în rândul copiilor, 17% dintre cei cu vârsta între 2-19 ani fiind obezi, iar alți 18% fiind supraponderali. Acest lucru a condus la o epidemie de diabet zaharat de tip 2 în rândul copiilor, o boală aproape inexistentă până de curând la această grupă de vârstă. Această tendință de creștere a numărului de obezi nu este limitată doar la țările occidentale, apărând în întreaga lume.

ETIOLOGIE

Obezitatea poate fi cauzată de creșterea aportului energetic, scăderea cheltuielilor energetice sau de o combinație a acestora. Acumularea în exces de țesut adipos este consecința unor factori de mediu și genetici; de asemenea, factorii sociali și condițiile economice au o influență importantă. Creșterea recentă a prevalenței obezității poate fi atribuită unei combinații între aportul caloric în exces și scăderea activității fizice. De asemenea, au fost incriminate

TABELUL 183-1 CLASIFICAREA STATUSULUI GREUTĂȚII Ș RISCUL DE BOALĂ

	IMC (kg/m^2)	Clasa de obezitate	Risc de boală
Subponderal	< 18,5		
Greutate normală	18,5-24,9		
Supraponderal	25,0-29,9		Crescut
Obezitate	30,0-34,9	I	Crescut
Obezitate	35,0-39,9	II	Foarte crescut
Obezitate extremă	≥ 40	III	Extrem de crescut

Sursa: adaptat după National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.* U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998.

asimilarea crescută a unor alimente din cauza compoziției în nutrimente, ca și deprivarea de somn și o floră intestinală modificată. Susceptibilitatea la obezitate este de natură poligenică. Se crede că 30-50% din variabilitatea depozitelor totale de grăsime sunt determinate genetic. Dintre cauzele monogenice, cea mai frecventă este mutația la nivelul receptorului pentru melanocortină de tip 4, reprezentând aproximativ 1% dintre cazurile de obezitate în populația generală și aproximativ 6% dintre cazurile de obezitate severă, cu debut timpuriu. Formele de obezitate sindromică includ: sindromul Prader-Willi și sindromul Laurence-Moon-Biedl. Alte cauze monogenetice sau sindromice sunt extrem de rare. Cauzele secundare ale obezității includ leziunile hipotalamice, hipotiroidismul, sindromul Cushing și hipogonadismul. Câștigul în greutate indus de medicamente apare la pacienții care utilizează agenți antidiabetici (insulină, sulfonilureice, tiazolidindione), glucocorticoizi, medicamente psihotrope, stabilizatoare ale dispoziției (litiul), antidepresive (triciclice, inhibitori de monoaminoxidază, paroxetine, mirtazapine) sau antiepileptice (valproat, gabapentin, carbamazepină). Tumorile secretante de insulină pot determina creșterea apetitului și câștig în greutate.

CARACTERISTICI CLINICE

Obezitatea are efecte adverse majore asupra sănătății. Mortalitatea crescută din cauza obezității este determinată în primul rând de boala cardiovasculară, hipertensiunea arterială, boli ale veziculei biliare, diabet zaharat și unele tipuri de neoplasme (cancer de esofag, colon, rect, pancreas, ficat și prostată – la bărbați, și cancer de veziculă biliară, canale biliare, sân, endometru, col uterin și ovare – la femeie). Apneea de somn la pacienții cu obezitate severă este extrem de gravă. De asemenea, obezitatea se asociază cu creșterea incidenței steatohepatitei, a bolii de reflux gastroesofagian, a artrozei, a gutei, a durerilor lombare, a infecțiilor cutanate și a depresiei. Hipogonadismul la bărbați și infertilitatea la ambele sexe sunt prevalente la obezi; la femei, se poate asocia cu hiperandrogenismul (sindromul ovarelor polichistice).

TRATAMENT Obezitate

Obezitatea este o afecțiune medicală cronică, ce necesită tratament și modificări ale stilului de viață. Tratamentul este important din cauza riscurilor pentru sănătate asociate, dar este îngreunat de un repertoriu limitat de opțiuni terapeutice eficiente. Reîngrășarea după pierderea în greutate este obișnuită în toate formele de tratament. Decizia de cât de agresiv să tratăm pacientul și ce metode să folosim este influențată de IMC și de evaluarea riscului pacientului.

Terapia prin dietă, activitate fizică și comportamentală sunt recomandate tuturor pacienților care au un IMC ≥ 25 kg/m^2. Modificarea comportamentului include consilierea de grup, ținerea unui jurnal a ceea ce consumă și modificări ale patternului de hrănire. Comportamentele legate de alimentație trebuie monitorizate cu atenție (mese mici și regulate, mic dejun obligatoriu etc.). Un deficit de 7 500 kcal determină o scădere în greutate de aproximativ un kilogram. Așadar, reducând consumul cu 100 kcal/zi, 365 de zile, pierderea în greutate va fi de cinci kilograme; un deficit de 1 000 kcal/zi determină o scădere în greutate de aproximativ un kilogram pe săptămână. Activitatea fizică trebuie crescută până la un minim de 150 de minute de activitate fizică moderată pe săptămână.

Tratamentele farmacologice trebuie luate în considerare pentru pacienții cu un IMC ≥ 30 kg/m² sau un IMC ≥ 27 kg/m² pentru cei care prezintă și afecțiuni concomitente legate de obezitate. Orlistatul este singurul medicament anorexigen disponibil, aprobat de Food and Drug Administraton (FDA) din SUA; alte câteva medicamente au fost retrase de pe piață din cauza efectelor adverse semnificative. Orlistatul, un inhibitor al lipazei intestinale, determină scăderi modeste în greutate (9-10% în 12 luni dacă se asociază cu modificări ale stilului de viață) prin inducerea malabsorbției grăsimilor. Metforminul, exenatidul și liraglutidul determină scăderea în greutate la pacienții cu obezitate și diabet zaharat tip 2, dar nu se recomandă la pacienții nediabetici.

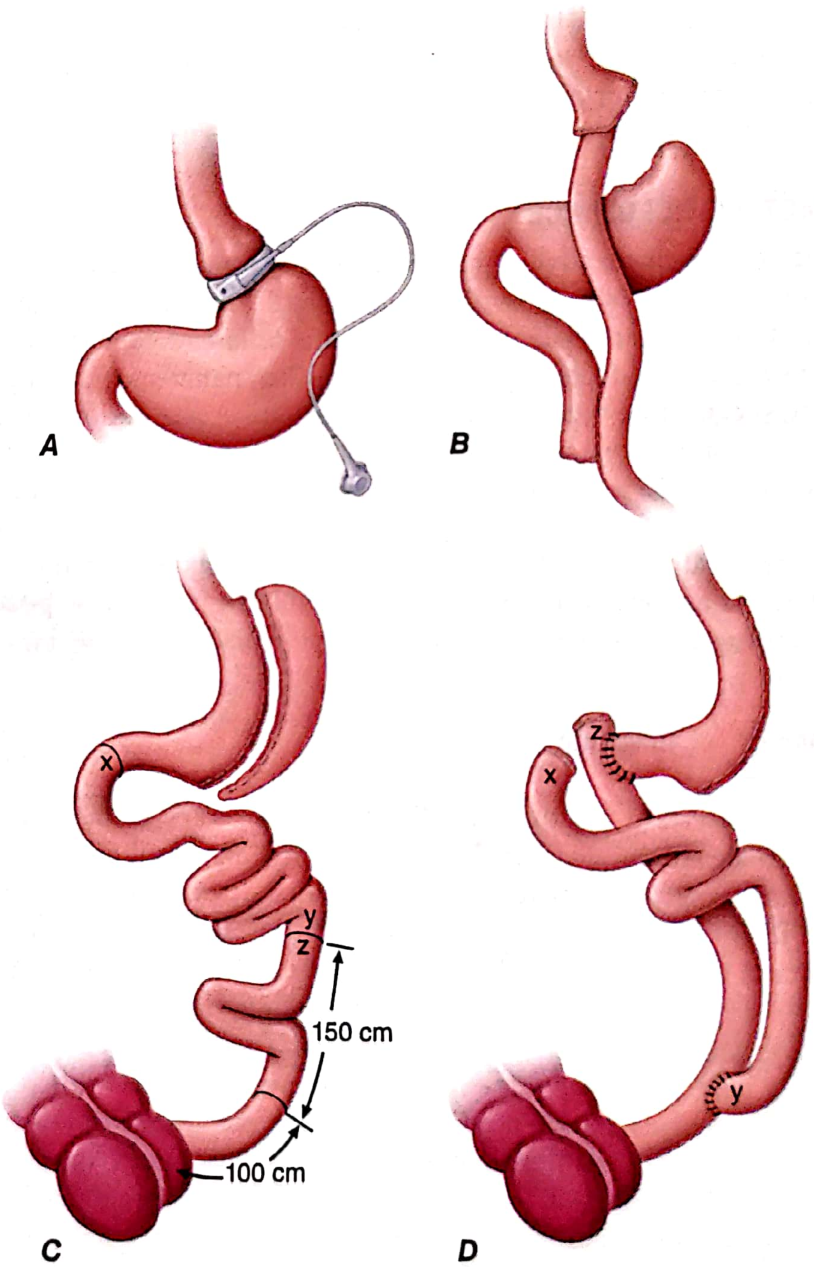


FIGURA 183-1 Proceduri chirurgicale bariatrice. Exemple de intervenții chirurgicale folosite pentru manipularea chirurgicală a tractului gastrointestinal. **A.** Bandarea gastrică laparoscopică (LAGB). **B.** Bypass gastric Roux-en-Y. **C.** Deviere biliopancreatică cu switch duodenal. **D.** Deviere biliopancreatică. (După M. L. Kendrick, G. F. Dakin, *Surgical approaches to obesity.* Mayo Clin Proc 815:518, 2006; cu permisiune.)

Chirurgia bariatrică poate fi luată în considerare la pacienții cu obezitate severă (IMC ≥ 40 kg/m^2) sau moderată (IMC ≥ 35 kg/m^2), asociată cu alte afecțiuni medicale serioase, cu eșecuri repetate ale abordărilor terapeutice, la greutate eligibilă de peste trei ani, capabili să tolereze intervenția chirurgicală și fără psihopatologie sau dependențe majore. Intervențiile chirurgicale pentru scăderea în greutate sunt: restrictive (limitează cantitatea de alimente pe care stomacul le poate stoca și încetinesc rata golirii acestuia), cum este bandarea gastrică ajustabilă cu silicon, realizată laparoscopic, și restrictiv-malabsorbtive, cum este bypassul gastric Roux-en-Y (Fig. 183-1). În general, aceste proceduri duc la o scădere ponderală medie de 30-35%, scădere care este menținută la aproximativ 40% dintre pacienți la 4 ani. Complicațiile în urma intervenției chirurgicale includ: stenoza gastrică, ulcerele marginale și sindromul dumping. Procedurile cu componentă malabsorbtivă necesită suplimentare pe termen lung cu micronutrimente (fier, folați, calciu, vitamina B_{12} și vitamina D) și se asociază cu risc crescut de hiperplazie de celule insulare pancreatice și hipoglicemie.

Pentru mai multe informații, vezi Flier J. S., Maratos-Flier E.: Biology of Obesity, cap. 77, p. 662, și Kushner R. F.: Evaluation and Management of Obesity, cap. 78, p. 629, în HPIM-18.

CAPITOLUL 184
Diabetul zaharat

ETIOLOGIE ȘI PREVALENȚĂ

Diabetul zaharat (DZ) include un grup de tulburări metabolice caracterizate prin hiperglicemie. DZ este clasificat de obicei pe baza proceselor patologice care duc la hiperglicemie. DZ de tip 1 este caracterizat prin deficit de insulină și tendință de a dezvolta cetoză, în timp ce DZ de tip 2 este un grup eterogen de afecțiuni caracterizate prin grade variate de rezistență la insulină, afectarea secreției de insulină și producere excesivă de glucoză în ficat. Alte tipuri specifice includ: DZ cauzat de anomalii genetice [diabetul de tip adult al tânărului (MODY) și alte boli monogenice rare], boli ale pancreasului endocrin (pancreatită cronică, fibroză chistică, hemocromatoză), endocrinopatie (acromegalie, sindrom Chusing, glucagonom, feocromacitom, hipertiroidism), de medicamente (acid nicotinic, glucocorticoizi, tiazide, inihibitori ai proteazei) și care apare în sarcină (DZ gestațional). Fenotipul acestor tipuri de DZ monogenetice și secundare este asemănător de obicei DZ tip 2; severitatea lor depinde de gradul disfuncției celulelor beta și al rezistenței la insulină. DZ de tip 1 este de obicei cauzat de distrugerea autoimună a celulelor beta pancreatice; este cunoscut și sub denumirea de DZ juvenil deoarece incidența maximă este la copii și adolescenți.

Prevalența DZ este în creștere rapidă; în special, frecvența DZ tip 2 este în creștere în paralel cu epidemia de obezitate (Cap. 183). Între 1985 și 2010,

prevalenţa globală a DZ a crescut aproape de 10 ori, de la 30 de milioane la 285 milioane de cazuri. În Statele Unite, în 2010 erau aproximativ 26 milioane de diabetici (sau 8,4% din populaţie), dar o parte semnificativă dintre persoane prezintă DZ nediagnosticat.

DZ este asociat cu morbiditate şi mortalitate semnificative, fiind a cincea cauză de deces la nivel global.

DIAGNOSTIC

Criteriile pentru diagnosticul DZ este unul dintre următoarele:

- Concentraţia glucozei plasmatice à jeun ≥ 7,0 mmol/L (≥ 126 mg/dL)
- Simptome de diabet plus o concentraţie a glucozei plasmatice ≥ 11,1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
- Nivelul glucozei plasmatice la 2 ore ≥ 11,1 mmol (≥ 200 mg/dL) după ingestia a 75 g de glucoză (testul de toleranţă orală la glucoză)
- Hemoglobina A_{1c} > 6,5%

Aceste criterii trebuie confirmate prin repetarea testelor, cu excepţia cazurilor în care este prezentă hiperglicemia. De asemenea, au fost luate în considerare două categorii intermediare:

- Glicemie bazală modificată (impaired fasting glucose, IFG), nivelul plasmatic al glucozei plasmatice à jeun de 5,6-6,9 mmol (100-125 mg/dL);
- Toleranţă alterată a glucozei (IGT) – nivelul plasmatic al glucozei 7,8-11,1 mmol/L (140-199 mg(dL) la 2 ore după ingestia a 75 mg de glucoză.

Indivizii cu IFG sau IGT nu au diabet, dar au un risc foarte crescut pentru a dezvolta în viitor DZ tip 2 şi boală cardiovasculară.

Se recomandă ca testarea glucozei plasmatice à jeun să se facă o dată la trei ani la persoanele cu vârsta peste 45 de ani, ca şi la tinerii supraponderali (indexul de masă corporală ≥ 25 kg/m²) cu unul sau mai mulţi factori de risc (Tabelul 184-1).

Termenul de sindrom metabolic (cunoscut şi ca sindromul de rezistenţă la insulină sau sindromul X) este utilizat pentru a descrie o serie de tulburări metabolice care includ: rezistenţa la insulină (cu sau fără diabet zaharat), hipertensiune arterială, dislipidemie, obezitate centrală sau viscerală şi disfuncţie endotelială, şi care se asociază cu boala cardiovasculară cu evoluţie accelerată (Cap. 127).

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările comune ale DZ includ: poliuria, polidipsisa, creşterea în greutate, fatigabilitate, stare de slăbiciune, vedere înceţoşată, infecţii superficiale frecvente şi vindecare dificilă a plăgilor. În DZ de tip 2, simptomele pot fi mai discrete (de exemplu, fatigabilitate, vindecare dificilă a plăgilor şi parestezii). Absenţa simptomelor este principala cauză a întârzierii diagnosticării DZ tip 2. Anamneza trebuie să fie completă, cu atenţie specială acordată greutăţii, activităţii fizice, fumatului, consumului de alcool, antecedente familiale de DZ şi factori de risc pentru boala cardiovasculară. La pacienţii cu DZ diagnosticat, trebuie evaluate tratamentul anterior al DZ, nivelul HbA_{1c}, rezultatele automăsurării glicemiei, frecvenţa episoadelor hipoglicemice şi informaţiile pacientului despre boala sa. La examenul fizic, trebuie acordată atenţie examinării retinei, tensiunii arteriale în ortostatism, examinării picioarelor (inclusiv evaluarea sensibilităţii vibratorii şi testul cu monofilament), a pulsului periferic şi

TABELUL 184-1 CRITERII DE TESTARE PENTRU PREDIABET ȘI DIABET LA INDIVIZII ASIMPTOMATICI[a]

Risk Factors
• Rude de gradul întâi cu DZ
• Inactivitate fizică
• Rasă/etnie (de exemplu, afro-americani, americani nativi, asiatici din America, indivizi din America Latină și Insulele Pacificului)
• IFG, IGT sau hemoglobina A_{1c} de 5,7-6,4% depistate anterior
• Istoric de diabet gestațional sau nașterea unui copil cu greutate > 4 kg
• Hipertensiune arterială (tensiune arterială ≥ 140/90 mmHg)
• Nivelul HDL-colesterolului ≤ 0,90 mmol/dL (35 mg/dL) și/sau nivelul trigliceridelor ≥ 2,82 mmol/L (250 mg/dL)
• Sindromul ovarelor polichistice sau achanthosis nigricans
• Istoric de boală vasculară

[a] Testarea trebuie luată în considerare la toți adulții cu vârsta peste 45 de ani și la cei sub 45 de ani cu IMC ≥ 25 kg/m² și cu unul sau mai mulți dintre acești factori de risc.
Abrevieri: IMC, indice de masă corporală; HDL, lipoproteine cu densitate crescută; IFG, glicemie bazală modificată; IGT, toleranță alterată la glucoză.
Sursă: adaptat după American Diabetes Association, 2011.

a locurilor de injectare a insulinei. Complicațiile DZ pe care pacientul le poate prezenta sunt: cetoacidoza diabetică (DZ tip 1) și status hiperglicemic hiperosmolar (DZ tip 2) (Cap. 24).

Complicațiile cronice ale DZ sunt:

- oftalmologice: retinopatie diabetică proliferativă sau neproliferativă, edem macular, glaucom, cataractă, hiperemia irisului;
- renale: proteinurie, boală renală în stadiu final, acidoză tubulară renală tip IV;
- neurologice: polineuropatie simetrică distală, poliradiculopatie, mononeuropatie, neuropatie autonomă;
- gastrointestinale: gastropareză, diaree, constipație;
- genitourinare: cistopatie, disfuncție erectilă, disfuncții sexuale feminine, candidoză vaginală;
- cardiovasculare: boală coronariană, ICC, boală vasculară periferică, AVC;
- la nivelul extremităților inferioare: deformări (deget în ciocan, în gheară, picior Charcot), ulcerații, amputații;
- dermatologice: infecții (foliculită, furunculoză, celulită), necrobioză, vindecare dificilă a plăgilor, ulcerații, cangrenă;
- dentare: boala periodontală.

TRATAMENT Diabet zaharat

Tratamentul optimal al DZ necesită mai mult decât controlul glicemiei. Îngrijirea completă a diabetului implică de asemenea detectarea şi tratarea complicaţiilor specifice DZ, ca şi modificarea factorilor de risc pentru afecţiunile asociate DZ. Pacienţii cu DZ de tip 1 sau de tip 2 trebuie să primească informaţii şi să fie educaţi în ceea ce priveşte dieta, exerciţiile fizice, îngrijirea pe parcursul bolii şi medicamentele care scad glicemia. În general, valoarea ţintă a nivelului HbA_1c trebuie să fie < 7%, dar trebuie să se ţină cont de caracteristicile individuale (vârstă, capacitatea de a introduce un tratament complex şi prezenţa de afecţiuni asociate). Tratamentul intensiv reduce complicaţiile pe termen lung, dar se asociază cu episoade hipoglicemice mai frecvente şi mai severe. Nivelul ţintă al glucozei plasmatice capilare preprandial trebuie să fie 3,9-7,2 mmol/L (70-130 mg/dL), iar al glucozei plasmatice postprandial trebuie să fie < 10,0 mmol/L (< 180 mg/dL) la 1-2 ore după o masă.

În general, pacienţii cu DZ de tip 1 au nevoie de 0,5-1,0 U/kg/zi de insulină divizate în mai multe doze. Trebuie utilizate combinaţii de preparate de insulină (Tabelul 184-2) cu timp de debut şi durată de acţiune diferite. Schemele preferate includ glargin injectabil seara la culcare cu administrare preprandială de lispro, glulizină, sau insulină aspart, sau administrarea s.c. continuă de insulină, utilizând un dispozitiv de administrare. Pramlintida, un analog anilinic injectabil, poate fi utilizat ca tratament adjuvant pentru controlul postprandial al variaţiilor glucozei.

Tratamentul DZ tip 2 constă în dietă şi exerciţii fizice, la care se pot adăuga medicamente antidiabetice orale, insulină sau combinaţie a acestora. Clasele de antidiabetice orale şi schema de administrare sunt listate în Tabelul 184-3. În plus, exenatid şi liraglutid, analogi injectabili ai peptidului (asemănători glucagonului (GLP-1, o incretină), pot fi utilizaţi în combinaţie cu metformin sau sulfonilureice. Un algoritm de tratament iniţial rezonabil propune metforminul datorită eficacităţii (scădere de 1-2% a HbA_{1c}), efecte secundare cunoscute şi costul relativ scăzut (Fig. 184-1). Metforminul are avantajul că favorizează scăderea uşoară în greutate, scăderea nivelurilor insulinice, îmbunătăţeşte uşor profilul lipidic, scade riscul de cancer şi nu produce hipoglicemie când este utilizat în monoterapie, deşi este contraindicat în insuficienţa renală, insuficienţa cardiacă congestivă, orice formă de acidoză, hepatopatii sau hipoxie severă şi trebuie temporar întrerupt la pacienţii grav bolnavi sau la cei cărora trebuie să li se administreze substanţe de contrast pentru examinare imagistică. Tratamentul cu metformin poate fi urmat de adăugarea unui agent oral secundar (secretagog insulinic, inhibitor DPP-IV, tiazolidindionă sau inhibitor de α-glucozidoză). Se pot utiliza combinaţii de două medicamente antidiabetice orale cu efecte aditive, adăugând treptat, seara la culcare, insulină sau al treilea antidiabetic oral dacă nu se obţine controlul adecvat. Dacă producţia de insulină endogenică este insuficientă, pot fi necesare injecţii multiple de insulină cu acţiune de lungă şi scurtă durată, ca în DZ de tip 1. La diabeticii care au nevoie de > 1 U/kg/zi de insulină cu acţiune lungă, este necesar să se administreze o terapie combinată cu un agent sensibil la insulină cum sunt metforminul şi tiazolidindionă. Pacienţii cu DZ tip 2 care au nevoie de insulină pot beneficia şi de pramlintid.

TABELUL 184-2 PROPRIETĂȚILE PREPARATELOR DE INSULINĂ

Preparat	Timp de acțiune		
	Debut, h	Acțiune maximă, h	Durata efectivă, h
Cu durată scurtă de acțiune			
Aspart	< 0,25	0,5-1,5	3-4
Glulizină	< 0,25	0,5-1,5	3-4
Lispro	< 0,25	0,5-1,5	3-4
Regular	0,5-1,0	2-3	4-6
Cu durată lungă de acțiune			
Detemir	1-4	—[a]	Până la 24 de ore
Glargin	1-4	—[a]	Până la 24 de ore
NPH	1-4	6-10	10-16
Combinații de insulină			
75/25-75% protamină lispro, 25% lispro	< 0,25	1-5 h	Până la 10-16
70/30-70% protamină aspart, 30% aspart	< 0,25	1-5 h	Până la 10-16
50/50-50% protamină lispro, 50% lispro	< 0,25	1-5 h	Până la 10-16
70/30-70% NPH, 30% regular	0,5-1	Dual[b]	10-16

[a] Glargine și detemir au activitate de vârf minimă.
[b] Dual: două vârfuri – unul la 2-3 ore și al doilea, câteva ore mai târziu.
Sursă: adaptat după J. S. Skyler: *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association.

Morbiditatea şi mortalitatea complicaţiilor diabetului zaharat pot fi mult reduse prin proceduri de urmărire oportune şi consistente (Tabelul 184-4). Pentru nefropatie, trebuie efectuată de rutină analiza urinei ca test screening iniţial. Dacă sunt prezente proteine, acestea trebuie dozate în urina pe 24 de ore. Dacă sumarul de urină este negativ pentru proteine, se efectuează un test pentru microalbuminerie (prezentă dacă creatinina este 30-300 μg/mg la 2-3 teste într-o perioadă de 3-6 luni). Se efectuează un ECG de repaus la pacienţii adulţi, iar la cei cu factor de risc se fac teste suplimentare. Scopurile terapeutice ale prevenirii complicaţilor DZ includ: tratamentul proteinuriei cu inhibitori ECA sau blocante ale receptorilor angiotensinei, controlul tensiunii arteriale (< 130/80 mmHg dacă nu este prezentă proteinuria, < 125/75 dacă există proteinurie) şi tratamentul dislipidemiei [LDL < 2,6 mmol&L (< 100 mg/dL), HDL > 1,1 mmol/L (> 40 mg/dL) la bărbaţi şi > 1,38 mmol/L (> 50 mg/dL) la femei, trigliceride < 1,7 mmol/L (< 150 mg/dL). În plus, orice pacient diabetic cu vârsta > 40 de ani trebuie să ia o statină, indiferent de

TABELUL 184-3 MEDICAMENTELE ANTIDIABETICE ORALE

Medicament	Doza zilnică, mg	Doze/zi	Contraindicații
Biguanide			Creatinină > 133 μmol/dL) (1,5 mg/dL) (bărbați); > 124 μmol/dL (1,4 mg/dL) (femei); ICC, hepatopatie
Metformin	500-2500	1-3	
Sulfonilureice			Boală renală/hepatică
Glimepirid	1-8	1	
Glipizid	2,5-40	1-2	
Glipizid (eliberare ext)	5-10	1	
Gliburid	1,25-20	1-2	
Gliburid (micronizat)	0,75-12	1-2	
Secretagog non-sulfonilureice			Boală renală/hepatică
Repaglinid	0,5-16	1,4	
Nateglinid	180–360	1-3	
Inhibitori de α-glucozidază			Boală inflamatorie intestinală, hepatopatie sau creatinină > 17 μmol/dL) (2,0 mg/dL)
Acarbază	25-300	1-3	
Miglitol	25-300	1-3	
Tiazolidindion			Hepatopatie, ICC
Pioglitazonă	15-45	1	
Inhibitori DPP-IV			Se scade doza în caz de insuficiență renală
Sitagliptin	100	1	
Saxagliptin	2,5-5	1	
Linagliptin	5	1	
Vildagliptin	50-100	1	

nivelul LDL-colesterolului, iar la diabeticii care prezintă afectare vasculară, nivelul ţintă al LDL-colesterolului trebuie să fie < 1,8 mmol/L (70 mg/dL).

MANAGEMENTUL PACIENTULUI SPITALIZAT

Scopurile tratamentului pacientului spitalizat sunt un nivel al glicemiei cât mai aproape de normal, evitarea hipoglicemiei şi revenirea la tratamentul pe care pacientul îl urma în ambulator. Pacientul care prezintă DZ de tip 1 şi care va suferi o intervenţie chirurgicală sub anestezie generală sau care

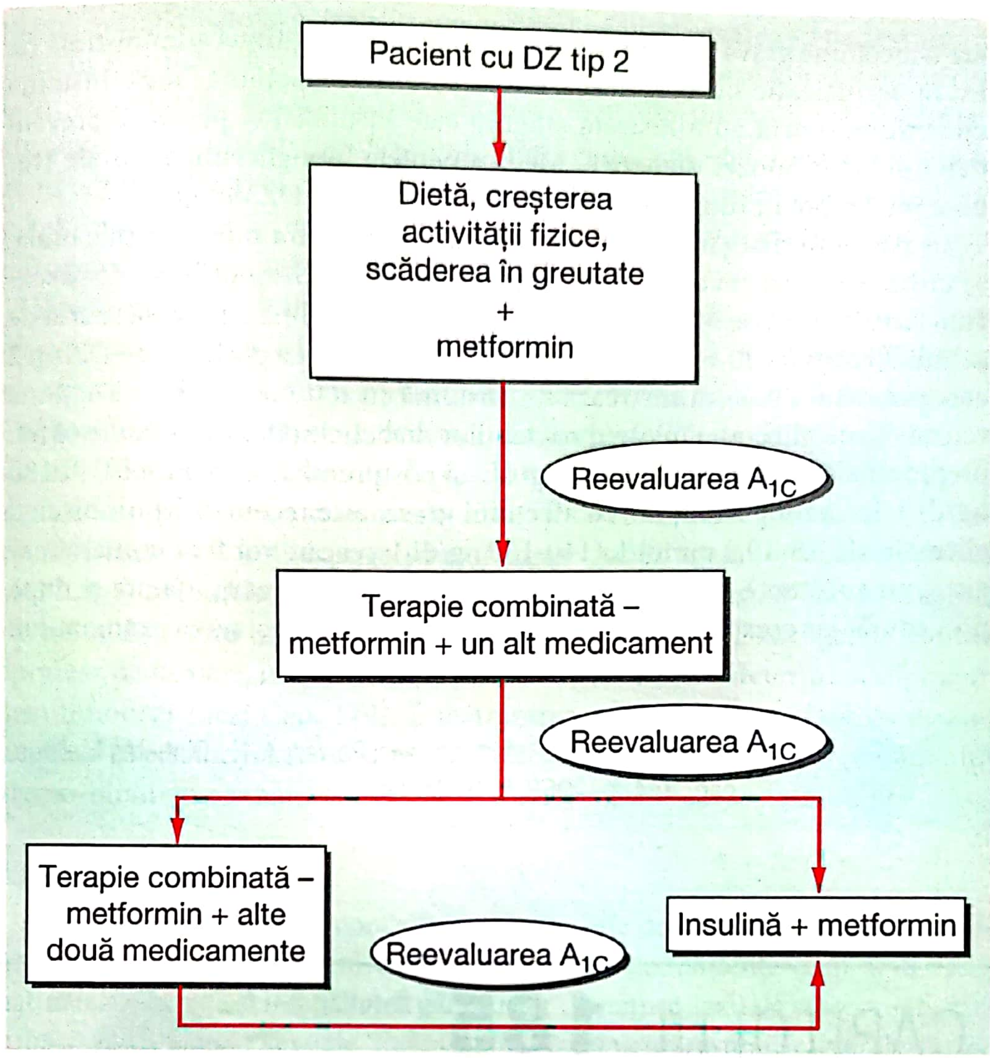


FIGURA 184-1 Managementul glicemic al DZ tip 2. Medicamentele care se pot combina cu metforminul includ: secretagog insulinic, tiazolidindionă, inhibitori de α-glucozidază, inhibitori DPP-IV și agoniști ai receptorilor GLP-1. A_{1c}, hemoglobină A_{1c}.

TABELUL 184-4 RECOMANDĂRI PENTRU ÎNGRIJIRILE MEDICALE ACORDATE PACIENȚILOR CU DZ

- Automonitorizarea glicemiei (frecvență individualizată)
- Testarea A_{1c} (de 2-4 ori pe an)
- Educația pacientului în ceea ce privește tratamentul diabetului zaharat (anual)
- Terapie nutrițională și educare (anual)
- Examinare oftalmologică (anual)
- Examinarea picioarelor (de 1-2 ori pe an, efectuată de un medic; zilnic, de către pacient)
- Screening pentru nefropatia diabetică (anual; vezi Fig. 344-11)
- Măsurarea tensiunii arteriale
- Profil lipidic și creatinină serică (RFG estimată) (anual)
- Vaccinare antigripală/antipneumococică
- Se ia în considerare terapia antitrombocitară (vezi textul)

Abrevieri: A_{1c}, hemoglobină A_{1c}.

are o afecţiune gravă trebuie să primească insulină continuă administrată fie i.v. în perfuzie, fie s.c. o doză scăzută de insulină cu acţiune lungă. Insulina cu acţiune scurtă administrată singură este insuficientă pentru a preveni debutul cetoacidozei diabetice. Medicamentele hipoglicemiante orale trebuie întrerupte în timpul spitalizării la pacientul cu DZ de tip 2.

La pacienţii diabetici la care nu se poate administra nimic pe cale orală, se utilizează perfuzia cu insulină regular (0,05-0,15 U/kg/oră) sau doză scăzută (cu 30-50%) de insulină cu acţiune lungă şi insulină cu durată scurtă de acţiune (redus cu 30-50%) în soluţie de dextroză 5%. La pacienţii cu DZ tip 2 care pot mânca se administrează s.c. insulină cu acţiune lungă şi cu acţiune scurtă. Ţinta glicemiei în cazul pacienţilor diabetici spitalizaţi trebuie să fie: preprandial <7,8 mmol/L (< 140 ng/dL) şi postprandial < 10 mmol/L (< 180 ng/dL). În cazul pacienţilor cu afecţiuni grave, este recomandat un nivel al glicemiei de 7,8-10,0 mmol/L (140-180 ng/dL); cei care vor fi examinaţi imagistic cu substanţă de contrast trebuie să fie bine hidrataţi înainte şi după procedură, iar creatinina serică trebuie dozată după efectuarea examenului.

Pentru mai multe informaţii, vezi Powers A. C.: Diabetes Mellitus, cap. 344, p. 2968, în HPIM-18.

CAPITOLUL 185

Afecţiuni ale aparatului reproducător masculin

Testiculele produc spermă şi testosteron. Producţia inadecvată de spermă poate apărea izolată sau în deficitul de androgeni, care afectează secundar spermatogeneza.

DEFICITUL DE HORMONI ANDROGENI

Etiologie

Deficitul de androgeni poate fi cauzat fie de insuficienţa testiculară (hipogonadism primar), fie de un defect hipotalamo-hipofizar (hipogonadism secundar).

Hipogonadismul primar este caracterizat printr-un nivel scăzut al testosteronului şi crescut al gonadotropinelor [hormonul luteinizant (LH) şi hormonul de stimulare foliculară (FSH)]. Sindromul Klinefelter este cauza cea mai frecventă (aproximativ 1 caz la 1000 de nou-născuţi de sex feminin), fiind produs de prezenţa de extracromozomi X (unul sau mai mulţi), cariotipul fiind de obicei 47, XXY. Alte cauze genetice de dezvoltare testiculară, biosinteză sau acţiune a androgenilor sunt mult mai rare. Insuficienţa testiculară primară dobândită este cauzată de obicei de orhita virală, dar şi de traumatisme, torsiune testiculară, criptorhidism, radiaţii sau boli sistemice (amiloidoză, boala Hodgkin, siclemie

sau boli granulomatoase). Insuficiența testiculară poate apărea ca parte a sindromului de insuficiență poliglandulară autoimună. Alte cauze pot fi: malnutriția, SIDA, insuficiența renală, ciroza hepatică, distrofia miotonică, paraplegia și substanțe toxice (de exemplu, alcool, marihuană, heroină, metadonă, plumb, agenți antineoplazici și chimioterapici). Sinteza de testosteron poate fi blocată de ketoconazol, iar acțiunea lui poate fi blocată la nivelul receptorilor pentru androgen de spironolactonă sau cimetidină.

Hipogonadismul secundar se caracterizează prin niveluri scăzute de testosteron și gonadotropine (hipogonadism hipogonadotropic). Sindromul Kallmann este cauzat de subdezvoltarea neuronilor care secretă hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) și se caracterizează prin deficit de GnRH, niveluri scăzute ale LH și FSH, și anosmie. În unele forme de deficit de GnRH sau deficit de gonadotropine nu apare anosmia. Cauzele dobândite ale gonadismului hipogonadotropic sunt: bolile grave, stresul excesiv, obezitatea, sindromul Cushing, marihuana, opioidele, hemocromatoza și hiperprolactinemia (determinată de adenomul hipofizar sau de medicamente (fenotiazine)]. Distrugerea țesutului hipofizar de tumori, infecții, traumatisme sau metastaze determină hipogonadism hipofizar (vezi Cap. 179). Îmbătrânirea normală se asociază cu declinul progresiv al producției de testosteron, determinat de inhibarea întregii axe hipotalamo-hipofizo-testiculare.

Manifestări clinice

Anamneza trebuie să se concentreze pe stadiile dezvoltării (pubertate, puseurile de creștere) și pe evenimentele androgene dependente cum ar fi erecții matinale, frecvența și intensitatea gândurilor de natură sexuală și frecvența masturbării sau a actelor sexuale. Examinarea fizică urmărește: caracterele sexuale secundare (creșterea părului pe față, în axile, pe piept și în regiunea pubiană); ginecomastia, volumul testiculelor, prostata, înălțimea și proporțiile corpului. Aspectul eunucoidal este caracterizat prin deschiderea brațelor mai mare de 2 cm față de înălțime și arată că deficitul de androgeni s-a produs anterior fuziunii epifizare. Dimensiunile normale ale testiculelor variază între 3,5-5,5 cm lungime, dimensiuni ce corespund unui volum de 12-25 mL. Prin palparea venelor testiculare cu pacientul în ortostatism, se poate decela prezența unui varicocel. Pacienții cu sindrom Klinefleter au testicule de mici dimensiuni (1-2 mL), cu consistență fermă.

Un nivel al testosteronului, măsurat dimineața, < 10,4 mmol/ (< 300 ng/dL) în asociere cu simptome caracteristice sugerează un deficit de testosteron. Un nivel > 12,1 mmol/L (> 350 ng/dL) arată că diagnosticul de deficit androgenic este puțin probabil. La bărbații cu un nivel al testosteronului între 6.9 și 12,1 mmol/L (200-300 ng/dL), trebuie repetată dozarea testosteronului total și trebuie dozat testosteronul liber printr-o metodă fiabilă. În cazul bărbaților vârstnici și la cei cu alte stări clinice asociate cu alterarea nivelului globulinei care leagă hormonii sexuali, dozarea directă a testosteronului liber prin dializă de echilibru poate fi utilă pentru descoperirea deficitului de testosteron. Dacă deficitul de androgeni a fost confirmat prin concentrațiile scăzute de testosteron, trebuie măsurat nivelul LH-ului pentru a determina dacă pacientul are hipogonadism primar (LH crescut) sau secundar (LH scăzut sau inadecvat normal). La bărbații cu hipogonadism primar de cauză necunoscută, trebuie efectuat cariotipul pentru a exclude sindromul Klinefleter; la bărbații cu hipogonadism

secundar, trebuie măsurat nivelul prolactinei și se efectuează un RMN al regiunii hipotalamo-hipofizare. Ginecomastia în absența deficitului androgenic trebuie evaluată suplimentar (Fig. 185-1).

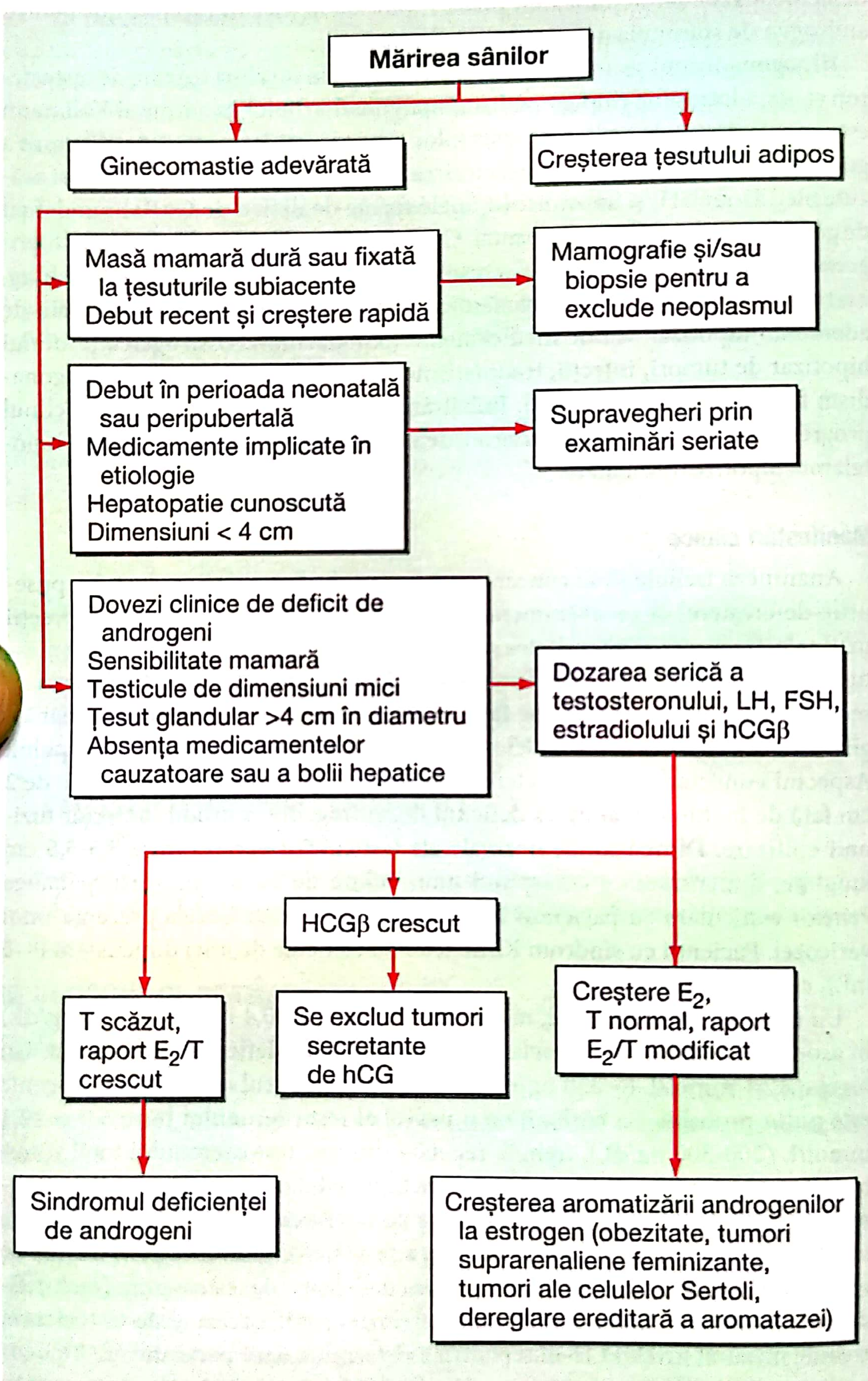


FIGURA 185-1 Evaluarea ginecomastiei. T, testosteron; LH, hormon luteinizant; FSH, hormon stimulator al foliculinei; hCGβ, gonadotropină β corionică umană, E_2, 17β-estradiol.

TRATAMENT **Deficitul de androgeni**

Obiectivul terapiei androgenice la bărbații hipogonadici este de a restabili caracterele sexuale secundare masculine (barba, pilozitatea corporală, organele genitale externe), comportamentul sexual masculin şi dezvoltarea somatică masculină (hemoglobină, masă musculară), dar nu şi fertilitatea. Administrarea de testosteron în doze crescute gradual este recomandată în hipogonadismul care apare înainte de pubertate. Nivelul normal de testosteron poate fi obținut prin aplicarea zilnică de plasturi cu testosteron (5-10 mg/zi) sau Legel (50-100 mg/zi), administrarea parenterală a unui ester al testosteronului cu acțiune de lungă durată (de exemplu, 100-200 mg de testosteron enantat la intervale de 1-3 săptămâni sau administrarea orală de tablete de testosteron (30 mg/zi). Hematocritul trebuie măsurat la inițierea terapiei cu testosteron, iar doza trebuie redusă dacă acesta este > 54%. Contraindicațiile tratamentului de substituție androgenică sunt: cancerul de prostată, simptome severe de obstrucție de tract urinar inferior, hematocrit inițial > 50%, apnee de somn gravă şi insuficiență cardiacă congestivă clasa IV. Tratamentul gonadotropinic pentru hipogonadismul secundar ar trebui utilizat pentru inducerea fertilității.

INFERTILITATEA MASCULINĂ

Etiologie

Infertilitatea masculină reprezintă 25% dintre cazurile de cupluri infertile (cupluri care nu pot concepe un copil după un an de activitate sexuală). Cauzele cunoscute ale infertilității masculine sunt: hipogonadismul primar (30-40%), afectarea transportului spermatozoizilor (10-20%) şi hipogonadismul secundar; etiologia este necunoscută la aproximativ 50% dintre bărbații cu suspiciune de infertilitate (Vezi Fig. 186-3). Afectarea spermatogenezei apare în deficitul de testosteron, dar poate fi prezentă şi în absența acestuia. Microdelețiile şi substituții ale cromozomului Y, orhita virală, tuberculoza, bolile cu transmitere sexuală, radiațiile, agenții chimoterapeutici şi toxinele din mediu au fost asociate cu afectarea izolată a spermatogenezei. Obstrucția ejaculatorie poate fi o cauză congenitală (fibroză chistică, expunerea in utero la dietilstilbestrol sau idiopatică) sau dobândită (vasectomie, ligatura accidentală a vaselor deferente sau obstrucția epididimului) a infertilității la bărbați. Abuzul de androgeni la sportivii de sex masculin poate determina atrofie testiculară şi număr redus de spermatozoizi.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale hipogonadismului pot să fie prezente sau absente. Dimensiunile şi consistența testiculelor pot fi anormale, iar la palpare se poate descoperi un varicocel. Când tubii seminiferi sunt afectați înainte de pubertate, testiculele sunt mici (de obicei < 12 mL) şi dure, în timp ce în afectarea postpubertară, testiculele sunt moi (capsula odată dilatată nu mai revine la dimensiunile anterioare). Testul diagnostic de elecție este analiza spermei. Numărul de spermatozoizi < 13 milioane/mL, motilitate < 32% şi morfologie normală < 9% se asociază cu subfertilitatea. Nivelul testosteronului trebuie măsurat dacă

numărul de spermatozoizi este scăzut la examinări repetate sau dacă există semne clinice de hipogonadism.

TRATAMENT **Infertilitatea masculină**

Bărbații cu hipogonadism primar răspund doar ocazional la terapia de substituție androgenică, dacă există o afectare minimă a tubilor seminiferi, în timp ce pacienții cu hipogonadism secundar necesită tratament gonadotropinic pentru a redeveni fertili. Fertilitatea se reinstalează la aproximativ 50% la pacienții cu varicocel tratați chirurgical. Fertilizarea in vitro este o opțiune pentru bărbații cu defecte calitative, ușoare până la moderate, ale spermatozoizilor; injectarea intracitoplasmatică de spermatozoizi (ICSI) este eficientă în cazul bărbaților cu defecte calitative grave ale spermatozoizilor.

DISFUNCȚIA ERECTILĂ

Etiologie

Disfuncția erectilă (DE) reprezintă incapacitatea de a obține erecție, ejaculare sdau ambele. Afectează 10-25% dintre bărbații de vârstă medie și vârstnici. DE este produsă prin trei mecanisme: (1) incapacitate de inițiere (psihogenă, endocrină sau neurogenă), (2) incapacitate de umplere (arteriogenă) sau (3) incapacitate de a depozita un volum de sânge adecvat în rețeaua lacunară (disfuncție venoocluzivă). La > 80% dintre bărbații vârstnici, cauzele sunt: diabetul zaharat, ateroscleroza și reacții secundare ale unor medicamente. Cauza organică cea mai frecventă a DE este vasculară; 35-75% dintre bărbații diabetici au DE din cauza unei combinații de complicații vasculare și neurologice. Cauzele psihogene ale DE sunt: anxietatea, depresia, relații conflictuale, inhibiție sexuală, istoric de abuz sexual în copilărie și teama de sarcină sau de boli cu transmitere sexuală. Dintre medicamentele antihipertensive, diureticele tiazidice și beta-blocantele sunt cel mai frecvent implicate în apariția DE. Estrogenii, agoniștii și antagoniștii GnRH, antagoniștii H_2 și spironolactona inhibă secreția de gonadotropine sau blochează acțiunea androgenilor. Antidepresivele și antipsihoticele triciclice și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei – sunt asociați cu tulburări ale ereacției, ejaculării, orgasmice și ale dorinței sexuale. Drogurile recreaționale, de exemplu, etanolul, cocaina și marihuana, pot cauza DE. De asemenea, orice boală care implică măduva sacrală, nervii senzitivi sau fibrele autonome care inervează penisul pot duce la DE.

Manifestări clinice

Bărbații cu disfuncție sexuală pot acuza pierderea libidoului, incapacitatea de a iniția sau menține erecția, insuficiență ejaculatorie, ejaculare prematură sau incapacitatea de a obține orgasm, dar se simt jenați să vorbească despre aceste subiecte dacă nu sunt chestionați special de către medic. Întrebările inițiale trebuie să se concentreze pe debutul simptomelor, prezența și durata erecțiilor parțiale, progresia DE și ejaculare. Istoricul psihosocial, libidoul, probleme legate de relația cu partenera de viață, orientarea și practicile sexuale trebuie să facă parte din evaluarea clinică. Istoricul erecțiilor nocturne sau matinale este util pentru diferențierea DE de cauză fiziologică de DE de cauză psihogenă. Trebuie identificați factorii de risc relevanți (de exemplu, diabetul

zaharat, boala coronariană, tulburări lipidice, hipertensiune arterială, boală vasculară periferică, fumatul, consumul de alcool, afecțiuni endocrine și neurologice. Trebuie explorat istoricul chirurgical al pacientului, acordându-se atenție intervențiilor chirurgicale pe colon, vezică urinară, prostată sau proceduri vasculare. Evaluarea trebuie să includă un examen fizic general și genital detaliat. Trebuie observate anomaliile penisului (boala Peyronie), dimensiunile testiculelor și ginecomastia. Se palpează pulsurile periferice și se auscultă suflurile vasculare. Examenul neurologic trebuie să evalueze tonusul sfincterului anal, sensibilității perineale și reflexul bulbocavernos; se dozează testosteronul și prolactina serică. Uneori, se pot efectua arteriografie peniană, electromiografie sau ecografie Doppler peniană.

TRATAMENT Disfuncția erectilă

Abordarea evaluării și tratamentului DE este redată în Fig. 185-2. Se corectează boala subiacentă sau se întrerupe tratamentul cu medicamentul implicat. Inhibitorii de 5-fosfodiesterază (sildenafil, tadalafil și vardenafil) îmbunătățesc erecția după stimulare sexuală cu debut la aproximativ 60-120 de minute; sunt contraindicați la pacienții care urmează tratament cu nitrați și trebuie evitați la cei cu insuficiență cardiacă congestivă. Dispozitivele cu

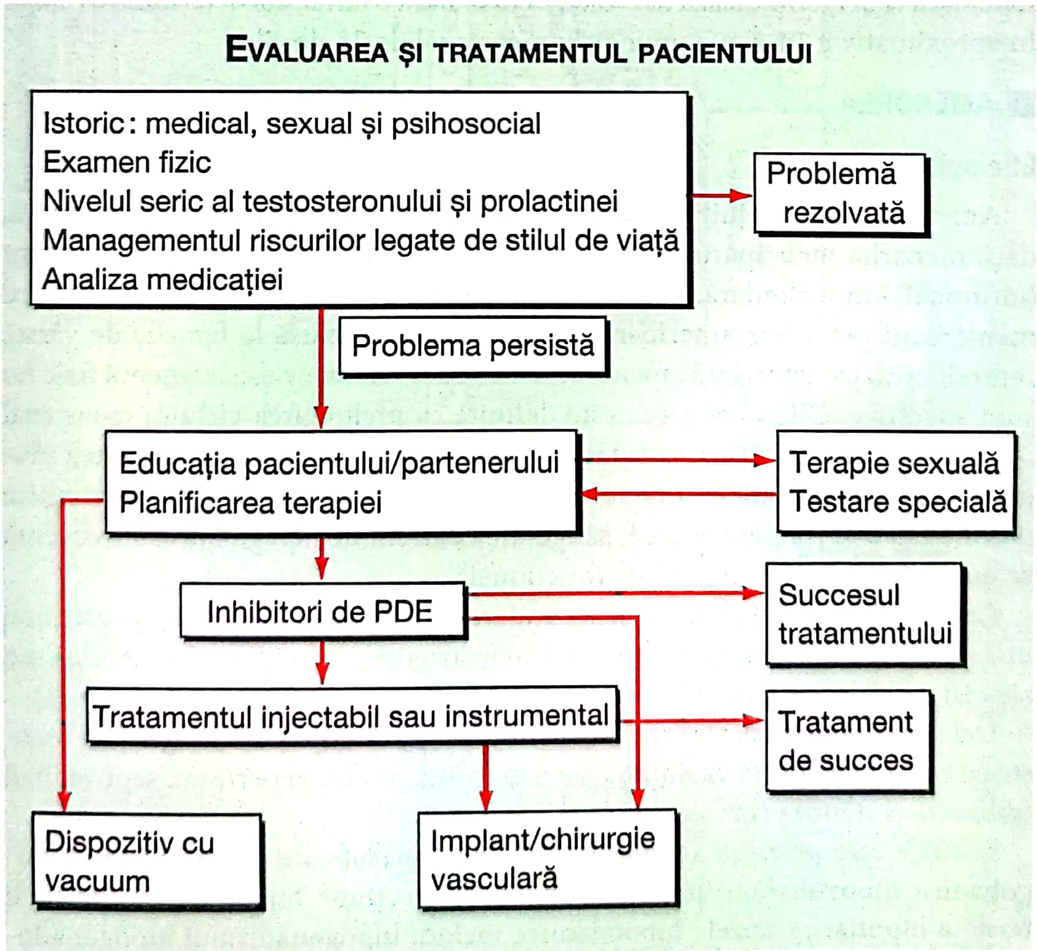


FIGURA 185-2 Algoritm pentru evaluarea și managementul pacientului DE. PDE, fosfodiesterază.

vacuum sau injecțiile cu alprostadil în uretră sau în corpul cavernos pot fi utile. La pacienții cu DE refractară, se poate încerca inserția unei proteze peniene.

Pentru mai multe informații, vezi Bhasin S., Jameson J.L.: Disorders of the Testes and Male Reproductive system, cap. 346, p. 3010; Hall J. E.: The Female Reproduction System, Infertility and Contraception, cap. 347, p. 3028 și McVary K. T.: Sexual Dysfunction, cap. 48, p. 374, în HPIM-18.

CAPITOLUL 186
Afecțiuni ale sistemului reproducător feminin

Hormonii hipofizari, hormonul luteinizant (LH) și hormonul de stimulare foliculară (FSH) stimulează dezvoltarea foliculară ovariană și determină ovulația în aproximativ a 14-a zi a unui ciclu menstrual de 28 de zile.

AMENOREA

Etiologie

Amenorea este definită ca absența menstruațiilor. Se clasifică în: primară, dacă menarha nu a apărut până la vârsta de 15 ani în absența unui tratament hormonal, sau secundară, dacă menstruația este absentă > 3 luni la o femeie cu menstruații periodice anterioare. Sarcina trebuie exclusă la femeile de vârstă reproductivă care prezintă amenoree, chiar dacă anamenza și examenul fizic nu sunt sugestive. Oligomenoreea este definită ca prelungirea ciclului menstrual > 35 de zile sau ca < 10 menstruații pe an. Atât frecvența, cât și cantitatea sângerării sunt neregulate în amenoree. Dacă au fost excluse defectele anatomice uterine sau diateza hemoragică, sângerarea extrem de neregulată sau frecventă se numește sângerare uterină disfuncțională.

Cauzele amenoreei primare și secundare se suprapun și, în general, este mai util să se clasifice afecțiunile funcției menstruale în afecțiuni ale uterului sau ale căii de scurgere a fluxului menstrual și tulburări de ovulație (Fig. 186-1).

Defectele anatomice ale tractului genital care pot împiedica sângerarea menstruală includ: absența vaginului sau a uterului, himen neperforat, sept vaginal transvers și stenoza cervicală.

Femeile care prezintă amenoree și niveluri scăzute ale LH și FSH au hipogonadisn hipogonadotropic cauzat fie de o afecțiune hipotalamică, fie de o boală a hipofizei. Cauzele hipotalamice includ: hipogonadismul hipogonadotropic idiopatic congenital, leziuni ale hipotalamusului (craniofaringiom și alte tumori, tuberculoză, sarcoidoză, tumori metastatice), traumatisme sau iradiere

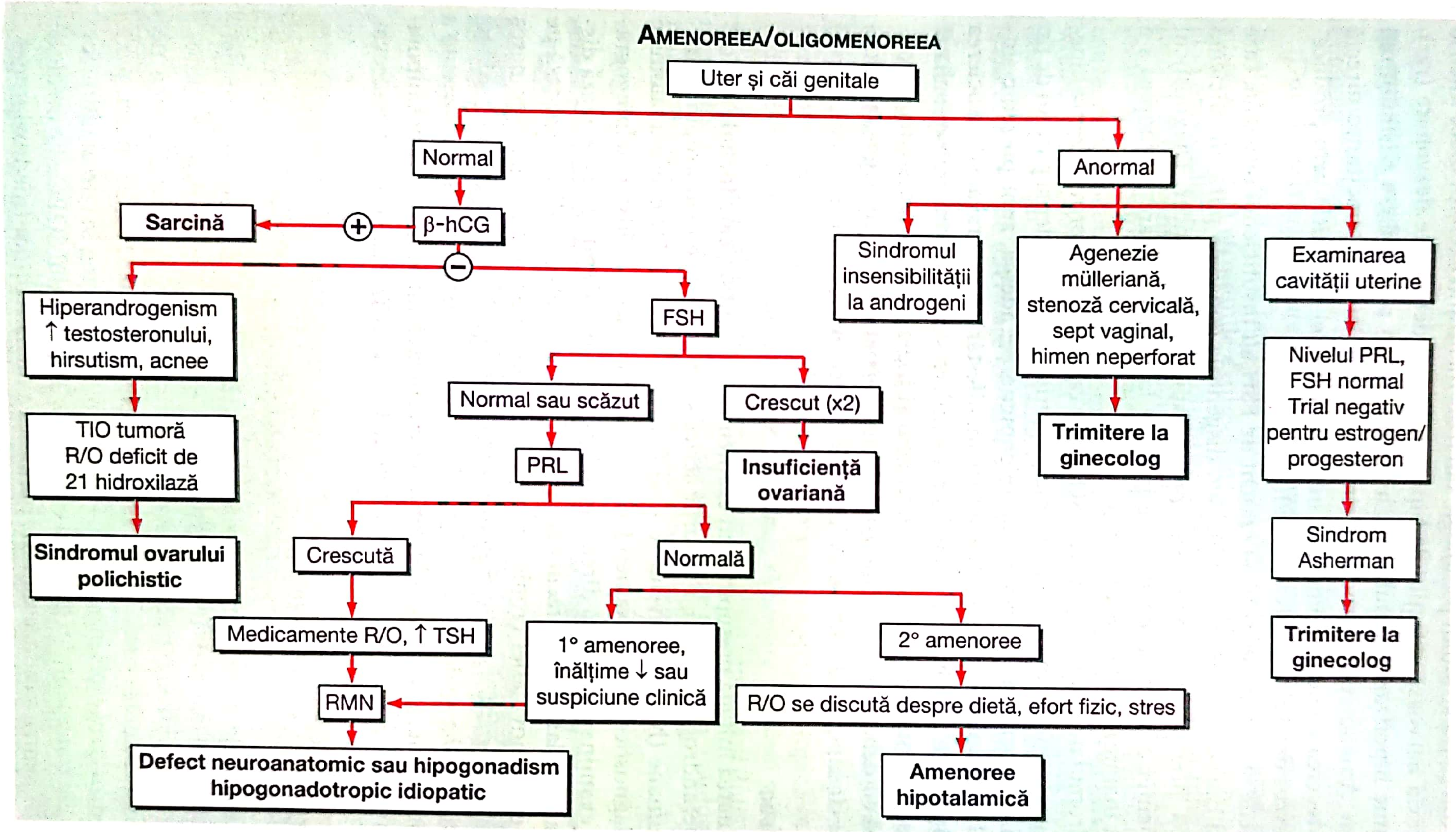


FIGURA 186-1 Algoritm pentru evaluarea amenoreei. β-hCG, gonadotropină corionică umană; FSH, hormonul de stimulare foliculară; PRL, prolactină; TSH, hormon de stimulare tiroidiană.

la nivelul hipotalamusului, exerciţii fizice intense, tulburări de alimentaţie, stres şi boli debilitante cronice (boală renală, neoplasme, malabsorbţie. Cea mai frecventă formă de amenoree hipotalamică este funcţională, deficit reversibil de GnRH din cauza stresului psihologic sau fizic, incluzând exerciţii fizice intense şi anorexia nervoasă. Afecţiunile hipofizei includ defecte de dezvoltare (rar), adenoame hipofizare, granuloame, hipopituitarism postiradiere şi sindromul Shechan. Amenoreea se produce prin două mecanisme: interacţiunea directă cu producerea gonadotropinei sau inhibiţia secreţiei de GnRH prin producerea în exces de prolactină (Cap. 179).

Femeile cu amenoree şi nivel crescut de FSH au insuficienţă ovariană, care poate fi cauzată de: sindromul Turner, disgenezia gonadală pură, insuficienţă ovariană prematură, chimio- sau radioterapia pentru cancer. Diagnosticul insuficienţei ovariene premature se impune la femeile la care amenoreea s-a instalat înaintea vârstei de 40 de ani.

Sindromul ovarelor polichistice (SOPC) se caracterizează prin prezenţa hiperandrogenismului clinic sau biochimic (hirsutism, acnee, căderea părului de tip masculin) asociat cu amenoree sau oligomenoree; adesea, sunt prezente sindromul metabolic şi infertilitatea; aceste manifestări sunt agravate de asocierea obezităţii. Alte afecţiuni cu manifestări similare sunt: tumoră suprarenaliană sau ovariană hipersecretantă de androgeni şi hiperplazia suprarenaliană congenitală cu debut la adult. Hipertiroidismul se poate asocia cu oligo- sau amenoreea, iar hipotiroidismul se asociază de obicei cu metroragia.

Diagnostic

Evaluarea iniţială presupune un examen fizic minuţios, care include evaluarea hiperandrogenismului, nivelurile serice şi urinare ale gonadotropinei corionice umane (hCG) şi nivelul seric al FSH (Fig. 186-1). Defectele anatomice sunt diagnosticate prin examen fizic, uneori fiind necesar histerosalpingografia sau examinarea vizuală directă prin histeroscopie. Când se suspectează disgenezia gonadală trebuie făcut cariotipul. Diagnosticul de SOPC se bazează pe consistenţa anovulaţiei cronice şi a excesului de androgeni, după eliminarea altor etiologii pentru aceste manifestări. Evaluarea funcţiei hipofizei şi a hiperprolactinemiei este descrisă în Cap. 179. În absenţa unei etiologii cunoscute a hipogonadismului hipogonadotropic se efectuează un RMN al zonei hipotalamo-hipofizare dacă nivelul gonadotropinelor este scăzut sau normal inadecvat.

TRATAMENT Amenoreea

Afecţiunile căilor genitale se tratează chirurgical. Scăderea producţiei de estrogen, cauzată fie de insuficienţa ovariană, fie de o boală hipotalamică/hipofizară trebuie tratată ciclic cu estrogeni fie sub formă de anticoncepţionale orale, fie de estrogeni conjugaţi (0,625-1,25 mg/zi, p.o.) şi medroxiprogesteron acetat (2,5 mg/zi p.o. sau 5-10 mg în cursul ultimelor 5 zile ale tratamentului lunar cu estrogeni). Tratamentul SOPC este medicamentos pentru a induce supresia periodică a menstruaţiilor (medroxiprogesteron acetat 5-10 mg sau progesteron 200 mg/zi, 10-14 zile pe lună, sau contraceptive orale) şi scăderea în greutate ca şi tratarea hirsutismului şi, dacă

se dorește, inducerea ovulației (vezi în continuare). Femeile cu SOPC pot fi tratate cu medicamente care ameliorează rezistența la insulină (de exemplu, metforminul) și trebuie evaluate pentru diabet zaharat.

DUREREA PELVINĂ

Etiologie

Durerea pelvină se poate asocia cu cicluri menstruale normale sau anormale, își are originea în pelvis sau poate fi reflexă din alte regiuni. Un grad înalt de suspiciune ridică afecțiunile extrapelvine care determină durere pelvină, cum ar fi apendicita, diverticulita, colicistita, obstrucția intestinală și infecțiile de tract urinar. O anamneză amănunțită incluzând tipul, localizarea, iradierea și informații referitoare la severitatea durerii poate fi utilă pentru identificarea cauzei durerii acute. Trebuie menționată asocierea cu sângerarea vaginală, activitatea sexuală, defecația, diureza, mișcarea sau mesele. Identificarea tipului de durere (acută sau cronică, constantă sau spastică, ciclică sau neciclică) orientează investigațiile ulterioare (Tabelul 186-1).

Durerea pelvină acută

Boala inflamatorie acută pelvină se caracterizează de obicei prin durere bilaterală în abdomenul inferior. Durerea unilaterală sugerează patologie anexială (rupere, sângerare sau torsiunea unui chist ovarian, sau, mai rar, neoplasm ovarian al trompelor uterine sau al zonei paraovariene. Sarcina ectopică se caracterizează prin dureri în flancul drept sau stâng, sângerare vaginală și tulburări ale ciclului menstrual, cu semne clinice care apar la 6-8 săptămâni după ultima menstruație normală. Pot fi prezente febră și semne ortostatice. Patologia uterină include: endometrită și leiomioamele degenerative.

TABELUL 186-1 CAUZELE DURERII PELVINE

	Acută	Cronică
Durere pelvină ciclică		Simptome premenstruale Mittelschmerz Dismenoree Endometrioză
Durere pelvină neciclică	Boală inflamatorie pelvină Chist ovarian rupt sau hemoragic, sau torsiune ovariană Sarcină ectopică Endometrioză Endometrit Creștere acută sau degenerare a unui miom uterin	Sindromul congestiei pelvine Aderențe uterine sau retroversie uterină Cancer pelvin Vulvodimie Istoric de abuz sexual

Durere pelvină cronică

Multe femei prezintă un disconfort în abdomenul inferior în timpul ovulaţiei (mittelschmerz), caracterizat printr-o durere surdă la mijlocul ciclului menstrual, care poate dura de la câteva minute la câteva ore. În plus, unele femei pot prezenta simptome somatice cu câteva zile înainte de menstruție (edeme, angorjarea sânilor şi disconfort abdominal). Complexul de simptome care include iritabilitate, depresie şi letargii ciclice se numeşte sindrom premenstrual (SPM). Durerile severe sau incapacitante asociate cu menstrele ovulatorii în absenţa unei afecţiuni demonstrabile a pelvisului sunt numite dismenoree primară. Dismenoreea secundară este cauzată de o afecţiune pelviană subiacentă (endometrioză, adenomioză sau stenoză cervicală).

Diagnostic

Evaluarea include: anamneză, examen pelvin, dozarea hCG, teste pentru infecţia chlamidiană sau gonococică şi ecografie pelvină. Laparoscopia sau laparotomia se recomandă în unele cazuri de durere pelvină de cauză nedeterminată.

TRATAMENT **Durerea pelvină**

Tratamentul de elecţie pentru dismenoreea primară se face cu AINS sau contraceptive orale. Dismenoreea secundară nu răspunde la AINS, ceea ce sugerează o patologie pelvină, de exemplu, endometrioza. Infecţiile se tratează cu antibiotice adecvate. Simptomele SPM pot fi ameliorate prin terapie cu inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS). Majoritatea sarcinilor ectopice nerupte se tratează cu metotrexat, cu o rată de succes de 85-95%. În cazul anomaliilor structurale, tratamentul este chirurgical.

HIRSUTISMUL

Etiologie

Hirsutismul, definit ca pilozitate excesivă cu pattern masculin, afectează aproximativ 10% dintre femei. Poate fi familial sau cauzat de SOPC, neoplasm ovarian sau suprerenalian, hipertrofie suprarenaliană congenitală, sindrom Cushing, sarcină şi medicamente (androgeni, contraceptive orale care conţin progestine androgenice). Alte medicamente (minoxidil, fenitoină, diazoxid şi ciclosporinele) pot cauza creşterea excesivă a părului moale nedependent de androgeni.

Manifestări clinice

Scopul evaluării constă în aprecierea clinică obiectivă a distribuţiei şi cantităţii pilozităţii. O metodă folosită frecvent pentru a aprecia gradul creşterii părului este scorul Ferriman-Gallwey (vezi Fig. 49-1, p. 382, în HPIM-18). Manifestările asociate ale excesului de androgeni sunt acneea şi căderea părului după pattern masculin (alopecia androgenică). Pe de altă parte, virilizarea se referă la situaţia în care nivelul de androgeni este suficient de crescut pentru a cauza îngroşarea vocii, atrofia sânilor, creşterea masei musculare, clitoromegalie

și creșterea libidoului. Anamneza trebuie să includă istoricul menstrual și vârsta apariției, distribuția și rata progresiei creșterii părului. Dezvoltarea bruscă a hirsutismului, progresia rapidă și virilizarea sugerează un neoplasm ovarian sau suprarenalian.

Diagnostic

O abordare a testării excesului de androgeni este reprezentată în Fig. 186-2. SOPC este o cauză relativ frecventă a hirsutismului. Testul de supresie androgenică cu dexametazonă (0,5 mg, p.o. la 6 ore x 4 zile cu dozarea testosteronului liber înainte și după administrarea dexametazonei) poate diferenția hipersecreția ovariană de cea suprarenaliană. Supresia incompletă sugerează un exces ovarian de androgeni. Hiperplazia suprerenaliană congenitală cauzată de deficitul 17-hidroxilază poate fi exclus prin dozarea nivelului 17-hidroxiprogesteronului care este < 6 mmol/L (< 2 μg/L) fie dimineața, în timpul fazei foliculare, fie la o oră după administrarea a 250 μg de cosynotropin. Cu ajutorul CT, se poate localiza o masă suprarenaliană, iar ecografia poate identifica o tumoră ovariană, dacă evaluarea sugerează aceste posibilități.

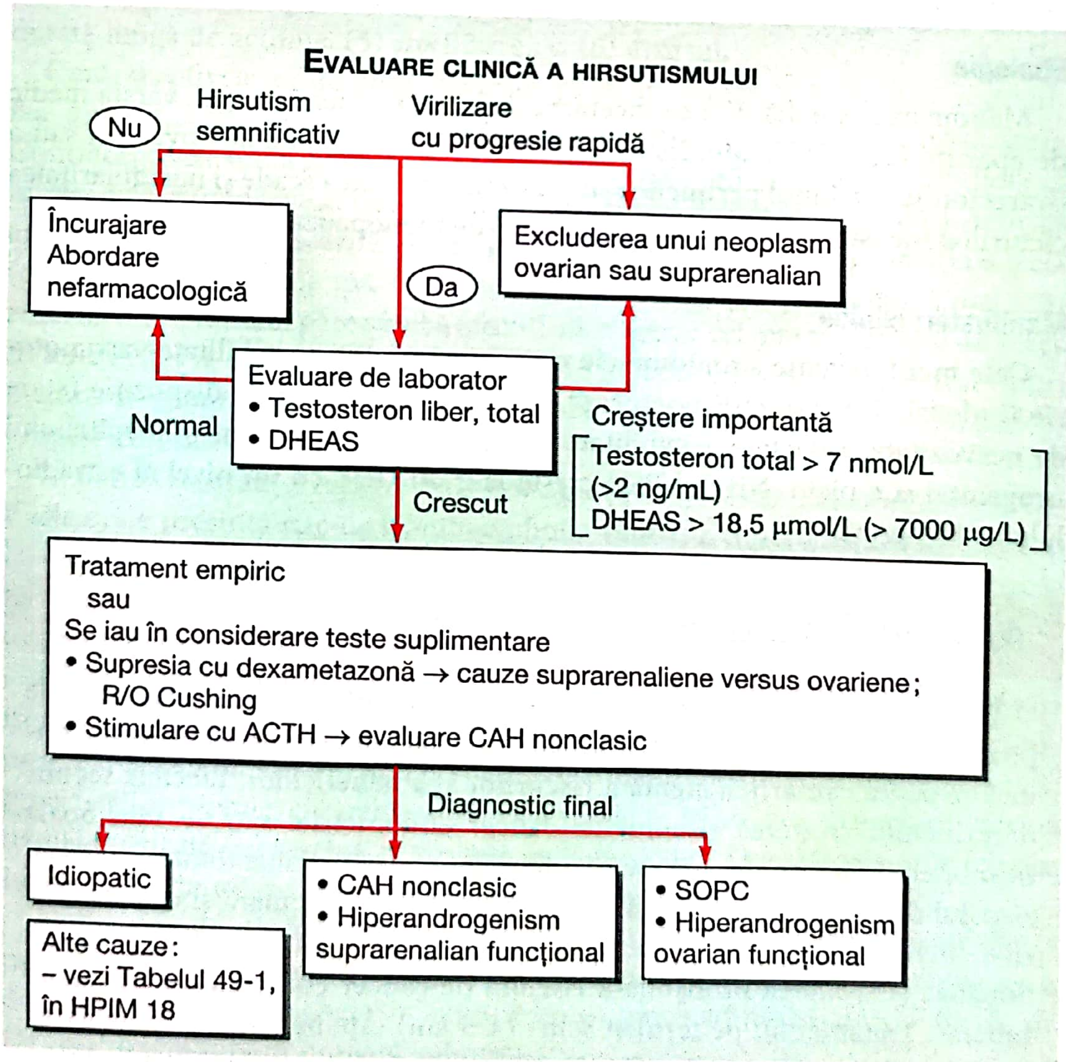


FIGURA 186-2 Algoritm pentru evaluarea și diagnosticul diferențial al hirsutismului. ACTH, hormon adrenocorticotrop; CAH, hiperplazie suprarenaliană congenitală; DHEAS, dehidroepiandrosteron sulfat; SOPC, sindromul ovarelor polichistice.

TRATAMENT **Hirsutism**

În cazul unei afecțiuni subiacente (de exemplu, sindromul Cushing, tumoră suprarenaliană sau ovariană), tratamentul acestuia ameliorează hirsutismul. În hirsutismul idiopatic sau în SOPC, se recomandă tratament simpatomimetic fizic sau farmacologic. Tratamentul nefarmacologic include: (1) decolorarea, (2) depilarea prin bărbierire sau chimică, (3) epilarea (smulgere, ceară, electroliză și laserterapie). Terapia farmacologică include contraceptivele orale cu un conținut scăzut de progestin androgenic și spironolactonă (100-200 mg/zi p.o.), adesea folosite în combinație. Flutamidul este de asemenea eficient ca antiandrogen, dar utilizarea este limitată de hepatotoxicitate. La pacienții cu hiperplazie suprarenaliană congenitală, glucocorticoizii (dexametazonă 0,25-0,5 mg seara sau prednison 5-10 mg seara) reprezintă tratamentul de elecție. Atenuarea creșterii părului cu tratament farmacologic nu este evidentă în mod obișnuit înainte de 6 luni de la inițierea tratamentului medical și de aceea trebuie asociat cu tratament nefarmacologic.

MENOPAUZA

Etiologie

Menopauza este definită ca încetarea definitivă a menstruației, vârsta medie de apariție fiind 51 de ani. Este consecința depleției foliculilor ovarieni sau a ovarectomiei. Debutul perimenopauzei, când fertilitatea scade și neregularitatea ciclurilor menstruale se accentuează, precede menopauza cu 2-8 ani.

Manifestări clinice

Cele mai frecvente simptome ale menopauzei sunt: instabilitate vasomotorie (bufeuri și transpirații nocturne), modificări ale stării de dispoziție (stare de nervozitate, anxietate, iritabilitate și depresie), insomnie, atrofia epiteliului urogenital și a pielii. Nivelul FSH crește la ≥ 40 UI/L cu un nivel al estradiolului < 30 pg/mL.

TRATAMENT **Menopauza**

În perimenopauză, administrarea de doze scăzute de contraceptive orale poate fi benefică. Utilizarea postmenopauză a terapiei de substituție hormonală necesită cântărirea atentă a riscurilor și a beneficiilor. Efectele secundare includ: creșterea riscului de cancer endometrial sau de sân, boala tromboembolică și afectarea veziculei biliare, ca și probabilitatea creșterii riscului de accident vascular cerebral, boală cardiovasculară și cancer ovarian. Beneficiile includ: întârzierea pierderii de masă osoasă în postmenopauză și scăderea probabilă a riscului de cancer colorectal și de diabet zaharat. Tratamentul pe termen scurt (< 5 ani) este benefic în controlarea simptomelor menopauzei, atâta timp cât nu există contraindicații [sângerări vaginale neexplicabile, boală hepatică activă, tromboembolie venoasă, istoric de cancer endometrial (cu excepția stadiului I fără invazie profundă), cancer de sân, boală cardiovasculară preexistentă și diabet zaharat].

Hipertrigliceridemia (> 400 mg/dL) şi boli active ale veziculei biliare sunt contraindicaţii relative. Tratamentul alternativ simptomatic include: venlafaxin, fluoxetin, paroxetin, gabapentin, clonidină, vitamina E sau produse pe bază de soia. Pentru simptomele genitourinare, se pot folosi tablete vaginale cu estradiol. Tratamentul pe termen lung (≥ 5 ani) trebuie administrat doar după o analiză atentă, ţinând cont de terapiile alternative pentru osteoporoză (bifosfonaţi, raloxifen) şi de riscurile de tromboembolie venoasă şi cancer de sân. Estrogenii trebuie administraţi în doze minim eficiente (estrogeni conjugaţi 0,625 mg/zi p.o.; estradiol micronizat 1 mg/zi p.o.; sau estradiol transdermic 0,05-1 mg o dată sau de două ori pe săptămână). La femeile fără afectare uterină, se poate administra estrogen în combinaţie cu progesteron (medroxiprogesteron, administrat fie ciclic, 5-10 mg/zi p.o. în zilele 15-25 ale fiecărei luni, fie continuu 2,5 mg/zi p.o.) pentru a evita creşterea riscului de carcinom endometrial observat în utilizarea fără opoziție de estrogeni.

CONTRACEPȚIA

Cele mai utilizate metode pentru controlul fertilităţii sunt: (1) metode de barieră, (2) contraceptive orale, (3) dispozitive intrauterine, (4) progesteron cu durată lungă de acţiune, (5) sterilizarea şi (6) avortul.

Contraceptivele orale sunt utilizate pe scară lungă atât pentru prevenirea sarcinii, cât şi pentru controlul dismenoreei şi sângerării anovulatorii. Contraceptivele orale combinate conţin un estrogen sintetic (etinil estradiol sau mestranol) şi un progesteron sintetic. Unele tipuri de progesteron au şi acţiune androgenică. Dozele scăzute de norgestimat şi progesteron de generaţia a treia (desogestrel, gestodene sau drospirenonă) au o acţiune androgenică mai scăzută; levonorgestrelul pare să aibă efectul androgenic cel mai puternic şi de aceea trebuie evitat la pacientele cu simptome de hiperandrogenism. Cele trei tipuri majore de compuşi includ estrogen în doză fixă-progesteron, estrogen fazic – progesteron sau doar progesteron.

În pofida siguranţei relative a acestor agenţi, femeile care folosesc contraceptivele orale prezintă risc de tromboembolie venoasă, hipertensiune arterială şi colelitiază. Fumatul şi vârsta cresc riscul de infarct miocardic şi accident vascular cerebral. Efectele secundare de tip sângerări, amenoree, mastalgie şi creştere în greutate răspund la schimbarea contraceptivului.

Contraindicaţiile absolute ale utilizării contraceptivelor orale sunt: tulburări tromboembolice preexistente, boala vasculară cerebrală sau a arterelor coronare, carcinom de sân sau altă neoplazie estrogen-dependentă, boală hepatică, hipertrigliceridemie, fumatul asociat cu vârsta > 35 de ani, sângerare uterină nediagnosticată sau sarcină cunoscută sau suspectată. Contraindicaţiile relative includ: hipertensiune arterială şi tratamentul anticonvulsivant.

Noile metode de contracepţie includ: plasturi contraceptivi aplicaţi săptămânal, injecţiile cu contraceptive o dată pe lună sau inelele vaginale aplicate o dată pe lună. Progestativele cu acţiune lungă pot fi administrate sub formă de Depo-Provera sau un implant subdermic.

Pilula contraceptivă de urgenţă, care conţine progesteron sau o combinaţie de estrogen şi progesteron, trebuie utilizată în maxim 72 de ore de la un contact sexual neprotejat pentru a preveni sarcina. Plan B şi Preven sunt kituri contraceptive de urgenţă specifice destinate pentru contracepţia postcoitală. În plus,

unele pilule contraceptive pot fi dozate în 72 de ore pentru contracepția de urgență (Ovral, 2 tablete la 12 ore; L_0/Ovral, 4 tablete la 12 ore). Efectele secundare sunt: greață, vărsături și sensibilitatea sânilor. De asemenea, se poate folosi mifepristone (RU 486), care are mai puține efecte secundare.

INFERTILITATEA

Etiologie

Infertilitatea este incapacitatea de a rămâne însărcinată după 12 luni de relații sexuale neprotejate. Cauzele infertilității sunt enumerate în Fig. 186-3. Infertilitatea la bărbați este discutată în Cap. 185.

Manifestări clinice

Evaluarea inițială include discuții despre momentul potrivit al actului sexual, analiza spermei bărbatului, confirmarea existenței ovulației la femeie și, în majoritatea situațiilor, evaluarea trompelor uterine la femeie. Tulburările funcționale menstruale constituie cauza cea mai frecventă a infertilității la femei (Fig. 186-1). Un istoric de menstruații regulate, ciclice, predictibile și spontane indică de obicei cicluri ovulatorii, care pot fi confirmate cu ajutorul kiturilor ovulatorii urinare, măsurarea temperaturii bazale corporale sau al dozării progesteronului plasmatic în timpul fazei luteale a ciclului menstrual.

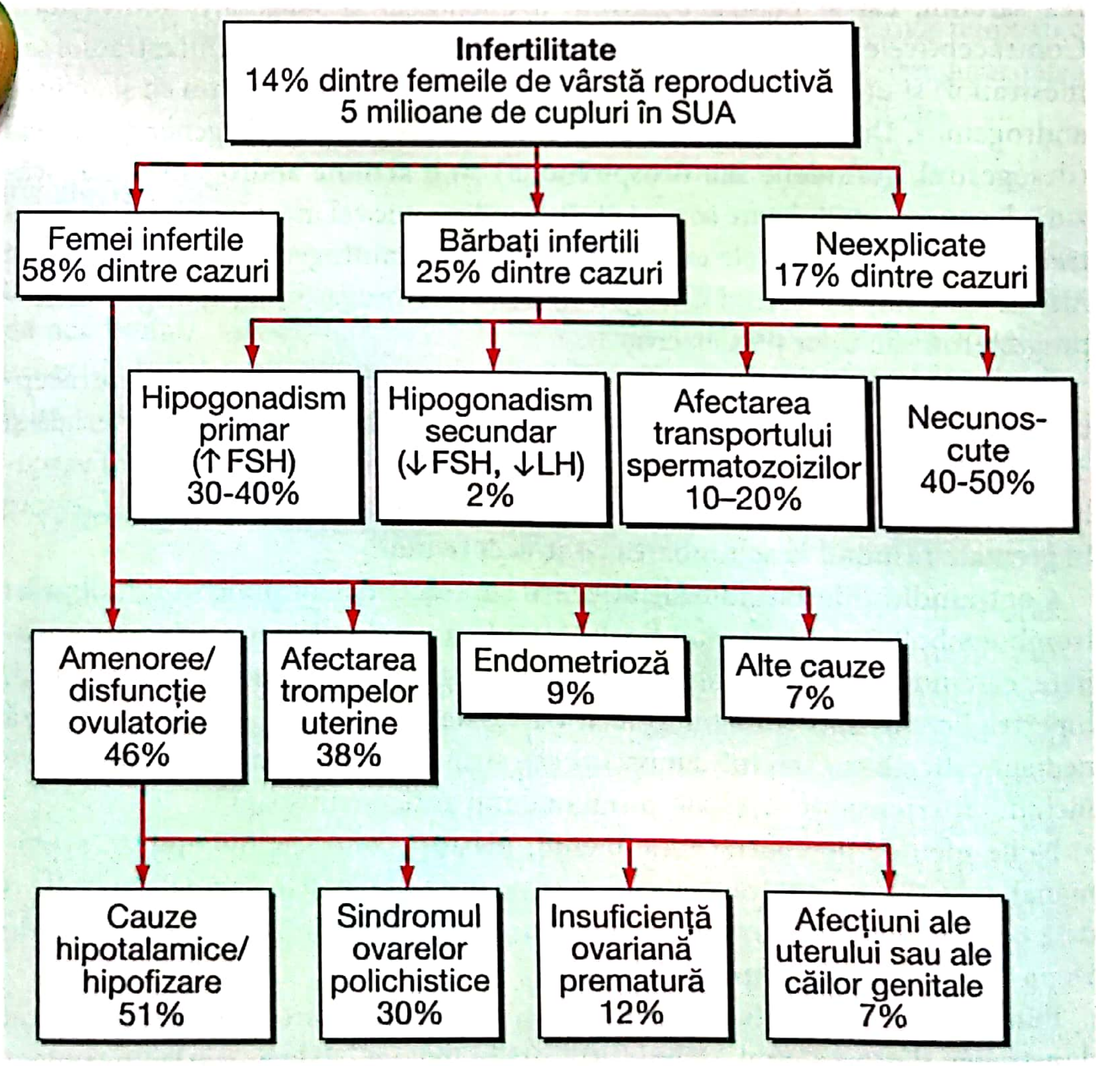


FIGURA 186-3 Cauzele infertilității. FSH, hormonul de stimulare foliculară; LH, hormonul luteinizant.

Un nivel al FSH-ului < 10 UI/mL în ziua a treia a ciclului arată o rezervă ovariană de oocite adecvată. Bolile trompelor uterine pot fi evaluate prin histerosalpingografie sau prin laparoscopie diagnostică. Endometrioza este sugerată de anamneză și examinarea fizică, dar este adeseori silențioasă clinic și poate fi exclusă definitiv doar prin laparoscopie.

TRATAMENT **Infertilitate**

Tratamentul infertilității trebuie adoptat la problemele unice ale fiecărui cuplu. Opțiunile de tratament includ: clomifen citrat cu sau fără inseminare intrauterină (IUI), gonadotropine, asociate sau nu cu IUI, și fertilizare in vitro (IVF). În anumite situații, pot fi necesare: tratament chirurgical, terapie pulsatilă cu GnRH, injecții intracitoplasmatice cu spermatozoizi (ICSI) sau tehnici de reproducere asistată cu ovule sau spermatozoizi de la donator.

Pentru mai multe informații, vezi Ehrmann D. A.: Hirsutism and Virilization, cap. 49, p. 380; Hall J. E.: Menstrual Disordeers and Pelvic Pain, cap. 50, p. 384; Hall J.E.: The Female Reproductive System: Infertility and Contraception, cap. 347, p. 3028, și Manson J. E., Bassuk S.S.: The Menopause Transition and Postmenopausal Hormone Therapy, cap. 348, p. 3040, în HPIM-18.

CAPITOLUL 187

Hipercalcemia și hipocalcemia

HIPERCALCEMIA

Hipercalcemia de orice cauză se manifestă prin fatigabilitate, depresie, confuzie mintală, anorexie, greață, constipație, defecte tubulare renale, poliurie, interval QT scurtat și aritmii. Simptomele legate de SNC și gastrointestinale apar la un nivel al calciului seric > 2,9 mmol/L (> 11,5 mg/dL), iar nefrocalcinoza și afectarea funcției renale apar când calciul seric este > 3,2 mmol/L (> 15 mg/dL). Hipercalcemia severă, definită de obicei la un nivel al calciului seric > 3,7 mmol/L (> 15 mg/dL) poate fi o urgență medicală, putând duce la comă și stop cardiac.

Etiologie

Reglarea homeostaziei calciului este descrisă în Fig. 187-1. Cauzele hipercalcemiei sunt listate în Tabelul 187-1. În aproximativ 90% dintre cazuri, cauzele sunt hiperparatiroidismul și cancerul.

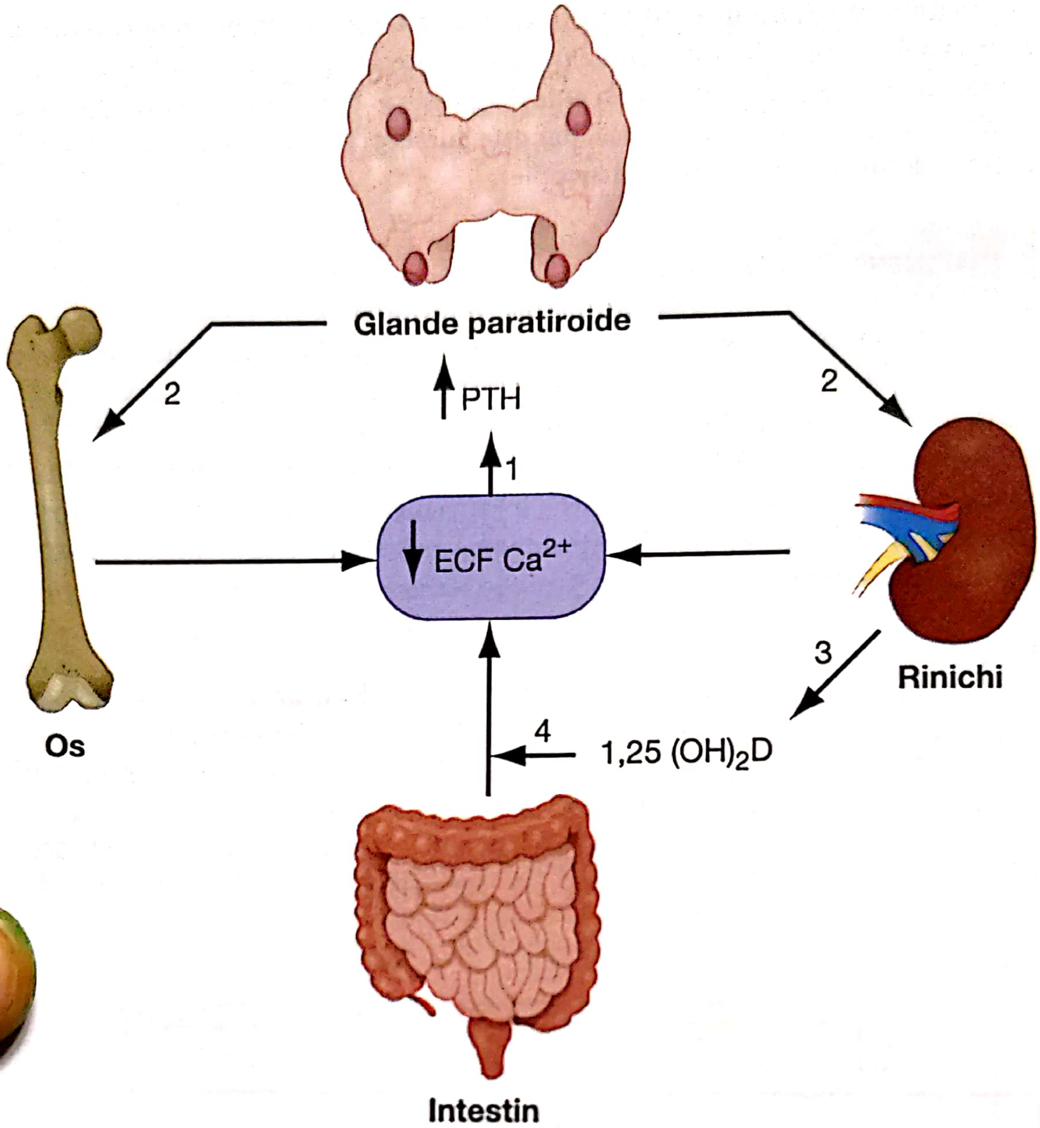


FIGURA 187-1 Mecanismele de feedback care mențin concentrația calciului extracelular la un nivel fiziologic [8,9-10,1 mg/dL (2,2-2,5 mM)]. Scăderea calciului ionizat (Ca^{2+}) extracelular (ECF) declanșează o creștere a secreției de hormon paratiroidian (PTH) **(1)** prin activarea receptorilor sensibili la calciu din celulele paratiroidiene. PTH, la rândul său, duce la creșterea reabsorbției tubulare a calciului la nivel renal (2) și la resorbția calciului din oase **(2)**, și stimulează, de asemenea, producerea de 1,25 $(OH)_2D$ la nivel renal **(3)**. 1,25 $(OH)_2D$, la rândul său, acționează în principal la nivel intestinal, crescând absorbția calciului **(4)**. Împreună, aceste mecanisme homeostatice ajută la restabilirea nivelului normal al calciului seric.

Hiperparatiroidismul primar este o tulburare generalizată a metabolismului osos determinată de creșterea secreției de hormon paratirodian (PTH) din cauza unui adenom (81%), a carcinomului solitar (rar) sau a hiperplaziei paratiroidului (15%). Hiperparatiroidismul ereditar face parte din neoplazia endocrină multiplă tip 1 (MEN 1), care include și tumori hipofizare, și pancreatice, sau MEN 2A, în care se asociază feocromacitom și carcinom medular al tiroidei.

Hipercalcemia asociată cu cancerul este adeseori severă și dificil de tratat; mecanismele includ secreția și eliberarea în exces de proteine legate de PTH

TABELUL 187-1 CLASIFICAREA CAUZELOR DE HIPERCALCEMIE

I. Legată de glandele paratiroide
- A. Hipertiroidism primar
  - 1. Adenom solitar sau carcinoame rare
  - 2. Neoplazia endocrină multiplă
- B. Tratament cu litiu
- C. Hipercalcemia hipocalciurică familială

II. Legată de o malignitate
- A. Tumori solide cu hipercalcemia mediată umoral (plămâni, rinichi, carcinom cu celule scuamoase)
- B. Tumori solide cu metastaze (sân)
- C. Hemopatii maligne (mielom multiplu, limfom, leucemie)

III. Legată de vitamina D
- A. Intoxicația cu vitamina D
- B. ↑ 1,25 $(OH)_2D$; sarcoidoza și alte boli granulomatoase
- C. Hipercalcemia idiopatică în copilărie

IV. Asociată cu turnover osos crescut
- A. Hipertiroidism
- B. Imobilizare prelungită
- C. Tiazide
- D. Intoxicația cu vitamina A

V. Asociată cu insuficiența renală
- A. Hiperparatiroidism sever secundar sau terțiar
- B. Intoxicația cu aluminiu
- C. Sindromul lapte-alcalin

(PTHrP) în carcinomul pulmonar, renal şi cu celule scuamoase (hipercalcemia umorală neoplazică); distrucţia osoasă locală în mielom şi carcinomul mamar; activarea limfocitelor care determină eliberarea de IL-1 şi TNA în mielom şi limfom; sau creşterea sintezei de 1,25 $(OH)_2D$ în limfom.

Există şi alte afecţiuni asociate cu hipercalcemia: sarcoidoza şi alte afecţiuni granulomatoase, care determină creşterea sintezei de 1,25 $(OH)_2D$, intoxicaţia cu vitamina D, după ingestia de cantităţi mari de vitamină (50-100 x necesarul fiziologic); tratamentul cu litiu, care determină hiperfuncţionarea glandelor paratiroide şi hipercalcemia hipocalciurică familială (FHH), determinată de mutaţia inactivatoare, transmisă autozomal dominant, a receptorilor sensibili la calciu, care duce la secreţia normală inadecvată sau chiar crescută de PTH, în pofida

hipocalcemiei şi a resorbţiei renale crescute a calciului. Hiperparatiroidismul secundar sever, asociat cu boală renală gravă, poate evolua la hiperparatiroidism terţiar, în care secreţia de PTH devine autonomă, determină hipercalcemie şi nu răspunde la tratament medical.

Manifestări clinice

Majoritatea pacienţilor cu hiperparatiroidism uşor până la moderat sunt asimptomatici, chiar dacă există afectare renală sau scheletică. Manifestările clinice frecvente sunt hipercalciuria şi poliuria, calciul depozitându-se în parenchimul renal (nefrocalcinoză) sau se pot forma calculi din oxalat de calciu. Leziunea caracteristică scheletică este osteopenia sau osteoporoza; rareori, ca manifestare a hiperparatiroidismului cronic, mai sever, poate apărea osteita fibro-chistică, o afecţiune gravă. Accentuarea resorbţiei osoase implică mai degrabă zona corticală a osului decât cea trabeculară. Hipercalcemia poate fi intermitentă sau continuă, iar nivelul seric al fosforului este de obicei scăzut, dar poate fi normal.

Diagnostic

Hiperparatiroidismul primar este confirmat prin demonstrarea unui nivel al PTH-ului crescut inadecvat în raport cu gradul hipercalcemiei. Hipercalciuria ajută la diferenţierea acestei afecţiuni de FHH, în care nivelul PTH este de obicei normal, iar calciuria este scăzută. Diagnosticul diferenţial între hiperparatiroidismul primar şi FHH este important deoarece FHH nu răspunde la tratamentul chirurgical paratiroidian. Nivelul PTH-ului este scăzut în hipercalcemia din neoplasme (Tabelul 187-2).

Calciul total seric trebuie corectat când albumina serică este anormală [adăugarea a 0,2 mM (0,8 mg/dL) la valoarea calciului pentru fiecare gram/dL de albumină scăzut sub 4,1 g/dL sau invers, pentru creşterea nivelului de albumină]. Ca alternativă, trebuie măsurat nivelul calciului ionizat. Pentru dozarea PTH-ului, în special la pacienţii cu afectare renală, se folosesc teste de generaţia a treia.

TABELUL 187-2 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HIPERCALCEMIEI: CRITERII DE LABORATOR

	Sânge[a]			
	Ca	P_i	$1,25(OH)_2D$	iPTH
Hiperparatiroidism primar	↑	↓	↑↔	↑(↔)
Hipercalcemia asociată cu neoplazia				
Hipercalcemia umorală	↑↑	↓	↓↔	↓
Distrucție locală (metastaze osteolitice)	↑	↔	↓↔	↓

[a] Simbolurile din paranteză se referă la valorile rar întâlnite în anumite afecțiuni.
Abrevieri: P, fosfor anorganic; iPTH, hormon paratiroidian imunoreactiv.
Sursă: J. T. Potts Jr.: HPIM-18, p. 1911.

TRATAMENT Hipercalcemia

Tipul de tratament este ales în funcție de gravitatea hipercalcemiei și de natura simptomelor asociate. În Tabelul 187-3 sunt menționate recomandările generale pentru tratamentul hipercalcemiei severe [niveluri > 3,2 mmol/L (> 13 mg/dL)], indiferent de cauză.

La pacienții cu hiperparatiroidism primar sever, se efectuează prompt paratiroidectomie. Pentru boala asimptomatică, nu se recomandă tratament chirurgical; indicațiile pentru intervențiile chirurgicale sunt: vârsta < 50 de ani, nefrolitiaza, clearence-ul la creatinină < 60 mL/min, reducerea masei osoase (scor T < – 2,5) sau calciul seric > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) peste media normală. Dacă localizarea preoperatorie prin SPECT (cu sertamibi)

TABELUL 187-3 TRATAMENTUL HIPERCALCEMIEI SEVERE

Tratament	Debutul acțiunii	Durata acțiunii	Avantaje	Dezavantaje
Hidratare cu ser fiziologic (≤ 6 L/zi)	Ore	Pe perioada de perfuzie	Rehidratare: acțiune rapidă	Supraîncărcare volumică; tulburări electrolitice
Diureză forțată (furosemid și hidratare agresivă)	Ore	Pe perioada tratamentului	Acțiune rapidă	Este necesară monitorizarea pentru a evita deshidratarea
Pamidronat 30-90 mg i.v. în 4 ore	1-2 zile	10-14 zile	Eficacitate crescută; debut intermediar al acțiunii	Febră (20%), ↓ Ca, ↓ P, ↓ Mg, rareori necroză mandibulară
Zoledronat 4-8 mg i.v. în 15 minute	1-2 zile	> 3 săptămâni	Eficacitate crescută; acțiune prelungită, perfuzie rapidă	Minore: febră rareori, Ca, ↓ P, ↓ Mg, necroză mandibulară
Calcitonină (2-8 U/kg s.c. la 6-12 ore)	Ore	1-2 zile	Debut rapid	Efecte limitate, tahifilaxie rapidă
Glucocorticoizi (prednison 10-25 mg p.o. x 4/zi)	Zile	Zile/săptămâni	Utili în mielom, limfom, carcinom mamar, sarcoidoză, intoxicație cu vitamina D	Efecte limitate în anumite afecțiuni, efectele secundare ale glucocorticoizilor
Dializă	Ore	În timpul dializei – 2 zile	Utili în insuficiența renală; efect imediat	Procedură completă

sau ecografie a zonei cervicale demonstrează un adenom solitar şi este disponibilă evaluarea intraoperatorie a PTH-ului, se recomandă o abordare minim invazivă. În caz contrar, este necesară explorarea zonei cervicale. Se recomandă ca intervenţia chirurgicală să se facă într-o clinică cu experienţă în chirurgia paratirodiană. Îngrijirea postoperatorie necesită monitorizare atentă a nivelului calciului şi fosforului, deoarece hipocalcemia tranzitorie este frecventă. În cazul hipocaliemiei simptomatice, este necesară suplimentarea cu calciu.

În hipercalcemia din neoplazii se tratează tumora subiacentă. Pentru a reduce nivelul calciului, se folosesc bifosfanaţii parenterali şi hidratare adecvată. Controlul pe termen lung al hiperglicemiei este dificil, cu excepţia cazurilor în care cauza subiacentă poate fi eliminată.

În FHH, nu se recomandă niciun tratament. Hipoparatiroidismul secundar se tratează prin restricţie de fosfor, antiacide neabsorbabile sau sevelamer şi calcitriol. În hiperparatiroidismul terţiar se efectuează paratiroidectomia.

HIPOCALCEMIA

Hipocalcemia cronică este mai rar întâlnită decât hipercalcemia, dar de obicei este simptomatică şi necesită tratament. Simptomele includ: parestezii periferice şi periorale, spasme musculare, spasme corpopedale, tetanie, spasm laringian, convulsii şi stop respirator. În cazul hipocalcemiei cronice, pot apărea creşterea presiunii intracraniene şi papiledeme; alte manifestări sunt: iritabilitate, depresie, manifestări psihice, crampe intestinale şi malabsorbţie cronică. Semnele Chvostek şi Trousseau sunt frecvent pozitive, iar intervalul QT este prelungit. Hipomagneziemia şi alcaloza scad pragul pentru tetanie.

Etiologie

Hipocalcemia tranzitorie apare frecvent la pacienţii în stare critică cu arsuri, septicemie sau insuficienţă renală acută; după transfuzii cu sânge-citrat sau după administrarea de medicamente ca protamina şi heparina. Hipoalbuminemia poate reduce calciul seric sub valoarea normală, deşi nivelul calciului ionizat rămâne normal. Corecţia menţionată mai sus (vezi „Hipercalcemia“) poate fi utilizată pentru a vedea dacă concentraţia calciului seric este anormală când proteinele serice sunt scăzute. Alcaloza creşte capacitatea de legare a calciului de proteine şi, în acest caz, trebuie folosită măsurarea adecvată a calciului ionizat.

Cauzele hipocalcemiei pot fi împărţite în: (1) cele în care PTH este absent (hipoparatiroidism ereditar sau dobândit, hipomagnezemie), (2) cele în care PTH-ul este ineficient (insuficienţă renală cronică, deficit de vitamina D, tratament anticonvulsivant, malabsorbţie intestinală, pseudohipoparatiroidisim) şi (3) PTH scăzut (hiperfosfatemie severă acută în liza tumorală, insuficienţă renală acută sau rabdomioliză; sindromul osului bolnav după paratiroidectomie). Cele mai frecvente forme de hipocalcemie cronică severă sunt hipoparatiroidismul autoimun şi hipoparatiroidismul postoperator (după o intervenţie chirurgicală la nivel cervical). Insuficienţa renală cronică se asociază cu o hipocalcemie uşoară compensată prin hipoparatiroidism secundar. Cauzele hipocalcemiei asociate cu pancreatita nu sunt cunoscute.

TRATAMENT Hipocalcemia

Hipocalcemia simptomatică se tratează prin administrare de calciu gluconat i.v. (1-2 g i.v. bolus în 10-20 de minute urmat de perfuzia a 10 fiole de gluconat de calciu 10% diluate într-un litru de D_5W, 30-100 mL/h). Tratamentul hipocalcemiei cronice se face cu doze crescute de calciu administrat oral, de obicei însoțit de suplimente cu vitamina D. (Cap. 188). Hipoparatiroidismul necesită administrare de calciu (1-3 g/zi) și calcitriol (0,25-1 μg/zi), dozele ajustându-se în raport cu nivelul calciului seric și excreția urinară. În cazurile de hipomagnezemie severă, este necesară refacerea depozitelor de magneziu pentru a trata hipocalcemia.

HIPOFOSFATEMIA

Hipofosfatemia este de obicei asimptomatică. În hipofosfatemia severă, pacienții prezintă: slăbiciune musculară, parestezii și stare de confuzie. Dacă hipofosfatemia evoluează rapid, poate apărea rabdomioliza. Din cauza afectării diafragmului, poate apărea insuficiența respiratorie.

Etiologie

Cauzele hipofosfatemiei sunt: reducerea absorbției intestinale (deficit de vitamina D, antiacide care leagă fosforul, malabsorbție); pierderi urinare (hiperparatiroidism, status hiperglicemic, rahitism hipofosfatemic X-linkat, osteomalacie oncogenă, alcoolism sau anumite toxine) și trecerea fosforului din compartimentul extracelular în citoacidoza diabetică sau prin hiperalimentația sau reducerea alimentării la un pacient malnutrit). În sindroamele severe cu pierderi primare renale de fosfor (rahitismul hipofosfatemic X-linkat, rahitismul hipofosfatemic autozomal dominant, osteomalacia osteogenă), hormonul fosfatonin FGF 23 (factorul de creștere a fibroblastelor 23) joacă un rol patogenetic extrem de important.

TRATAMENT Hipofosfatemia

Tratamentul hipofosfatemiei ușoare constă în consumul de lapte și băuturi carbogazoase sau Neutra-Phos sau K-Phos (până la 2 g/zi în doze divizate). În hipofosfatemia severă [0,75 mmol/L (< 2,0 mg/dL)], se administrează fosfat i.v. în doză inițială de 0,2-0,8 mmol/kg de fosfor elemental în 6 ore. Depleția totală de fosfor nu poate fi anticipată în funcție de nivelul seric al fosfaților; de aceea este necesară monitorizarea atentă a terapiei. În primul rând, trebuie corectată hipocalcemia, iar doza trebuie redusă cu 50% în hipercalcemie. Nivelurile serice ale calciului și fosforului trebuie măsurate la 6-12 ore; trebuie evitat ca produsul (calciu + fosfor) să fie > 50.

HIPERFOSFATEMIA

La adult, hiperfosfatemia este definită ca un nivel al fosforului > 1,8 mmol/L (> 5,5 mg/dL). Cauzele cele mai frecvente sunt: insuficiența renală acută și cronică,

hipoparatiroidismul, intoxicaţia cu vitamina D, acromegalia, acidoza, rabdomioliza şi hemoliza. Consecinţele clinice ale hiperfosfatemiei severe sunt hipocalcemia şi depunerea de fosfat de calciu în ţesuturi. În funcţie de localizarea calcificărilor tisulare, pot apărea complicaţii acute sau cronice grave (de exemplu, nefrocalcinoză, aritmiile cardiace). Terapia constă în tratarea cauzei subiacente, limitarea aportului oral de fosfor prin dietă şi a absorbţiei. Se pot administra antiacide orale pe bază de aluminiu care leagă fosforul; în cazurile severe, trebuie luată în considerare dializa.

HIPOMAGNEZEMIA

Hipomagnezemia indică de obicei depleția semnificativă de magneziu. Cele mai frecvente manifestări sunt: slăbiciune musculară, prelungirea intervalelor PR şi QT şi aritmii cardiace. Magneziul este important pentru secreția PTH-ului, ca şi pentru sensibilitatea renală şi scheletică la PTH. De aceea, hipomagnezemia se asociază adeseori cu hipocalcemia.

Etiologie

În general, hipomagnezemia este rezultatul tulburării gestionării magneziului la nivel renal şi intestinal, fiind clasificată în primară (ereditară) şi secundară (dobândită). Cauzele ereditare includ tulburări ale absorbţiei (rare) şi pierderi renale (de exemplu, sindromul Bartter, sindromul Gitelman). Cauzele secundare sunt mult mai frecvente, pierderile renale fiind produse de expansiunea de volum, hipercalcemie, diureză osmotică, diuretice de ansă, alcool, aminoglicozide, cisplatină, ciclosporină şi amfotericină B, iar cele gastrointestinale sunt determinate de vărsături şi diaree.

TRATAMENT **Hipomagneziemia**

În cazul deficitului uşor, administrarea de magneziu pe cale orală în doză de 20-30 mmol/zi (40-60 mEq/zi) în mai multe prize este eficientă, deşi poate determina diaree. Administrarea parenterală de magneziu este de obicei necesară când nivelul seric al acestuia este < 0,5 mmol/ (< 1,2 mg/dL): perfuzie continuă de clorură de magneziu pentru a furniza 50 mmol/zi pe parcursul a 24 de ore (doza se reduce cu 50-70% în insuficienţa renală). Tratamentul durează câteva zile pentru a se reface depozitele tisulare de magneziu; în timpul tratamentului, se dozează Mg seric la 12-24 de ore. Simultan trebuie tratate şi alte tulburări electrolitice. Pacienţii care prezintă convulsii sau aritmii acute pot primi 1-2 g de sulfat de magneziu i.v. în 5-10 minute.

HIPERMAGNEZIEMIA

Hipermagneziemia este o tulburare rară, care apare la pacienţii cu insuficienţă renală care primesc tratament cu antiacide care conţin magneziu, laxative, clisme sau perfuzii, sau în caz de rabdomioliză acută. Semnul clinic cel mai uşor de detectat în hipomagneziemie este dispariţia reflexelor osteotendinoase, paralizia muşchilor respiratori, bloc cardiac complet şi stop cardiac. Tratamentul

constă din oprirea administrării preparatului, curățarea intestinelor de resturile de laxative sau antiacide cu ajutorul clismelor sau cataracticelor care nu conțin magneziu, dializă sau, dacă se asociază complicații care pun viața pacientului în pericol, 100-200 mg de calciu elemental i.v. în 60-120 de minute.

Pentru mai multe informații, vezi Bringhurst F. R., Demay M. B., Krane S. M., Kronenberg H. M: Bone and Mineral Metabolism, în Health and Disease, cap. 352, p. 3082; Khosla S.: Hypercalcemia și Hypocalcemia, cap. 46, p. 360; și Potts J. T. Jr.:, Jüppner H.: Disorders of the Parathyroid Gland and Calcium Homeostasis, cap. 353, p. 3096, în HPIM-18..

CAPITOLUL 188
Osteoporoza și osteomalacia

OSTEOPOROZA

Osteoporoza este definită ca reducerea masei osoase [sau a densității minerale osoase (BMD – *Bone mineral Density*)] sau ca orice grad de fragilitate scheletică care crește riscul de fractură. Din punct de vedere funcțional, osteoporoza este definită ca afecțiunea osoasă care scade cu 2,5 SD sub valoarea medie pentru un individ tânăr normal (un scor T < – 2,5). Indivizii care au un scor < 1 (osteopenie) au densitate osoasă scăzută și risc crescut de osteoporoză. Cele mai frecvente fracturi legate de osteoporoză se produc la nivelul vertebrelor, șoldului și zona distală a radiusului.

Osteoporoza este o afecțiune frecventă la vârstnici, femeile în special având un risc înalt. În Statele Unite, 8 milioane de femei și 2 milioane de bărbați suferă de osteoporoză, iar 18 milioane de osteopenie. Incidența anuală a fracturilor legate de osteoporoză este de cel puțin 1,5 milioane; aproape 50% dintre acestea sunt fracturi ale șoldului și ale pumnului. Fracturile de șold se asociază cu morbiditate (tromboembolie) semnificativă și mortalitate de 5-20% pe an.

Etiologie

Densitatea osoasă scăzută este cauzată de acumularea insuficientă de masă osoasă sau de creșterea pierderilor de masă osoasă. Factorii de risc pentru osteoporotice sunt listate în Tabelul 188-1, iar bolile asociate cu osteoporoza sunt enumerate în Tabelul 188-2. De asemenea, anumite medicamente, în special, glucocorticoizi, ciclosporina, medicamentele citotoxice, tiazolidindionele, anticonvulsivantele, aluminiul, heparina, levotiroxina în doză crescută, agoniștii GnRH și inhibitorii de aromatază au efect de scădere a masei osoase.

Manifestări clinice

Pacienții cu fracturi vertebrale multiple produse prin tasare, pot prezenta obezitate, cifoză și dureri secundare alterării biomecanismelor spatelui.

TABELUL 188-1 FACTORII DE RISC PENTRU FRACTURILE OSTEOPOROTICE

Nemodificabili	Deficit de estrogen
Istoric personal de fracturi ca adult	Menopauză precoce (< 45 de ani) sau ovarectomie bilaterală
Istoric de fracturi de la o rudă de gradul întâi	Amenoree premenopauzală prelungită (> 1 an)
Sex feminin	Aport scăzut de calciu
Vârsta > 70 de ani	Alcoolism
Rasa albă	Afectarea vederii în pofida corecției adecvate
Demență	
Potențial modificabili	Căderi frecvente
Fumat	Activitate fizică inadecvată
Subponderal [< 58 kg (127 lb)]	Stare de sănătate precară/fragilitate

Fracturile toracice se pot asocia cu boala pulmonară restrictivă, în timp ce fracturile lombare se asociază uneori cu simptome abdominale sau de compresie nervoasă ce conduce la sciatică.

Absorbțiometria duală cu raze X (DEXA) a devenit metoda standard pentru măsurarea densității osoase. The U. S. Preventive Health Services Task Force recomandă ca femeile de vârstă ≥ 65 de ani să fie examinate de rutină pentru osteoporoză, iar cele cu risc mare de osteoporoză trebuie examinate de rutină de la vârsta de 60 de ani. În Tabelul 188-3 sunt listate criteriile aprobate de Food and Drug Administration pentru testarea densității masei osoase. O evaluare generală de laborator include hemoleucograma completă, calciul seric și calciul din urina pe 24 de ore, dozarea 25 (OH)D, teste funcționale hepatice și renale. Se pot efectua și alte teste pe baza suspiciunii clinice: măsurarea nivelului hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), al cortizolului liber urinar, al hormonului paratiroidian (PTH), electroforeza serică și urinară, și nivelul testosteronului (la bărbați). Testarea anticorpilor antitransglutaminază tisulară poate identifica boala celiacă asimptomatică. Markerii resorbției osoase (de exemplu, N-telopeptidul urinar) pot fi utili în detectarea răspunsului precoce la tratamentul antiresorbtiv dacă sunt dozați înainte și la 4-6 luni după începerea terapiei.

TRATAMENT Osteoporoza

Tratamentul implică managementul fracturilor acute, modificarea factorilor de risc și tratarea oricărei cauze subiacente care determină reducerea masei osoase. Decizia terapeutică se bazează pe factorii de risc individuali, dar tratamentul activ este recomandat în general dacă scorul T este < 2,5. Reducerea factorilor de risc este etapa-cheie din tratament; trebuie încurajată renunțarea la fumat și la băuturile alcoolice, medicamentele cauzatoare trebuie oprite sau se micșorează doza (de exemplu, glucocorticoizii), trebuie întreținut un program de exerciții fizice, trebuie aplicate diverse strategii pentru prevenirea căderilor. La toți pacienții cu osteoporoză se începe

TABELUL 188-2 BOLI ASOCIATE CU UN RISC CRESCUT DE OSTEOPOROZĂ GENERALIZATĂ LA ADULT

Hipogonadism
- Sindrom Turner
- Sindrom Klinefelter
- Anorexie nervoasă
- Amenoree hipotalamică
- Hiperprolactinemie
- Alte stări hipogonadale primare sau secundare

Afecțiuni endocrine
- Sindrom Cushing
- Hiperparatiroidism
- Tireotoxicoză
- Diabet zaharat tip 1
- Acromegalie
- Insuficiență corticosuprarenală

Boli intestinale și nutriționale
- Malnutriție
- Nutriție parenterală
- Sindroame de malabsorbție
- Gastrectomie
- Boală hepatică severă, în special viroză biliară
- Anemie pernicioasă

Afecțiuni reumatice
- Artrită reumatoidă
- Spondilită anchilozantă

Afecțiuni hematologice/malignități
- Mielom multiplu
- Limfoame și leucemii
- Neoplasme asociate cu proteina înrudită cu PTH (PTHrP)
- Mastocitoză
- Hemofilie
- Talasemie

Afecțiuni ereditare
- Osteogeneză imperfectă
- Sindromul Marfan
- Hemocromatoză
- Hipofosfatază
- Boli de stocare a glicogenului
- Homocistinuria
- Sindromul Ehlers-Danlos
- Porfiria
- Sindromul Menkes
- Epidermoliza buloasă

Alte afecțiuni
- Imobilizare
- Boală pulmonară obstructivă cronică
- Sarcină și lactație
- Scolioză
- Scleroză multiplă
- Sarcoidoză

Amiloidoză

administrarea orală de calciu (1-1,5 g/zi de calciu elemental în mai multe prize) și vitamina D (400-800 UI/zi). Un nivel adecvat de vitamina D trebuie verificat prin măsurarea nivelului seric al 25 (OH)D, a cărui valoare trebuie să fie cel puțin 75 mmol/L (30 mg/mL). Unii pacienți pot avea nevoie de suplimente de vitamina D mult mai mari decât cele recomandate mai sus. De asemenea, expunerea moderată la soare generează vitamină D, cu toate că expunerea la soare este controversată din cauza riscului de cancer de piele.

Biofosfanaţii (alendronat, 70 mg p.o./săptămână; risedronat, 35 mg p.o./săptămână; ibandronat 150 mg p.o./lună sau 3 mg i.v. la 3 luni; acid zoledronic,

TABELUL 188-3 RECOMANDĂRILE FDA PENTRU TESTAREA BMD[a]

Femei cu deficit de estrogeni cu risc clinic de osteoporoză
Modificări radiologice vertebrale sugestive pentru osteoporoză (osteopenie, fracturi vertebrale)
Tratament cu glucocorticoizi echivalent cu ≥ 7,5 mg de prednison sau durata terapiei > 3 luni
Hiperparatiroidism primar
Răspuns monitorizat la un medicament pentru osteoporoză aprobat de FDA
Se respectă evaluarea BMD la intervale de 23 de luni, sau mai frecvent, dacă se justifică din punct de vedere medical

[a] Criterii adaptate după: Bone Mass Measurement Act, 1998.
Abrevieri: BMD, densitate minerală osoasă; FDA, Food and Drug Administration, SUA.

5 mg i.v. anual) inhibă resorbția osoasă, cresc densitatea osoasă și reduc incidența fracturilor. Biofosfanații cu administrare orală se absorb slab și trebuie administrați dimineața la trezire, înainte de masă cu 0,25 L de apă. Tratamentul pe termen lung cu bifosfanați poate fi asociat cu fracturi femurale atipice; unii specialiști recomandă limitarea terapiei la 5 ani. Osteonecroza mandibulei este o complicație rară a tratamentului cu biofosfanați, în special în cazul administrării de doze mari i.v. de acid zolendronic sau pamidronat, în cazurile de neoplasm. Estrogenii reduc resorbția osoasă, dar tratamentul trebuie atent supravegheat în contextul creșterii riscului de boală cardiovasculară și de cancer de sân. Raloxifenul (60 mg/zi p.o.), un modulator selectiv al receptorilor pentru estrogeni (SERM), este un agent alternativ antiresorbtiv care poate fi utilizat în locul estrogenilor. El crește densitatea osoasă și scade LDL-colesterolul cu colesterolul total, fără stimularea hiperplaziei endometriale, dar poate precipita apariția bufeurilor. Un medicament nou antiresorbtiv este denosumabul, un anticorp monoclonal anti-RANKL (un factor de diferențiere a osteoclastelor). Este recomandat pacienților cu risc mare de fractură și se administrează parenteral de două ori pe an (60 mg s.c. la 6 luni), dar experiența clinică cu denosumab este încă redusă.

Singurul medicament disponibil care induce formarea de os este teriparatidul [PTH (1-34)]. Este indicat în osteoporoza severă și se administrează în injecție zilnică, maximum 2 ani. Tratamentul cu teriparatid trebuie urmat de tratamentul cu un agent antiresorbtiv pentru a preveni pierderea rapidă de os nou format.

OSTEOMALACIA

Etiologie

Anomaliile mineralizării matricei organice a osului determină osteomalacia; dacă apare la copil, poartă numele de rahitism. Osteomalacia este cauzată de aportul alimentar inadecvat sau de malabsorbția vitaminei D (insuficiență pancreatică cronică, gastrectomie, malabsorbție) și afecțiunile metabolismului

vitaminei D (tratamentul anticonvulsivant cronic, insuficiență renală cronică, boli genetice ale activării sau acțiunii vitaminei D). De asemenea, osteomalacia poate fi cauzată de hipofosfatemia cronică, determinată de pierderi renale de fosfatați (rahitismul hipofosfatemic X-linkat sau osteomalacia oncogenică) sau de utilizarea excesivă de antiacide neresorbabile.

Manifestări clinice

Deformările scheletice pot trece neobservate până la apariția fracturilor după un traumatism minim. Simptomele includ: dureri osoase difuze și o sensibilitate osoasă. Deficitul muscular proximal este o manifestare a deficitului de vitamina D și mimează deficitul din bolile musculare primare. Scăderea densității osoase se asociază de obicei cu pierderea de trabecule osoase și subțierea corticalei. Aspectele radiologice caracteristice sunt: prezența unor benzi radiotransparente (zonele Looser sau pseudofracturi) de câțiva milimetri până la câțiva centimetri în lungime, de obicei orientate perpendicular pe suprafața femurului, pelvisului sau scapulei. Modificările nivelurilor serice ale calciului, fosforului, 25 (OH)D și 1,25 $(H)_2D$ sunt variabile, în funcție de cauză. Testul cel mai specific pentru deficitul de vitamină D la un individ altfel sănătos este scăderea nivelului seric al 25 (OH)D. Chiar și un deficit modest al vitaminei D determină hiperparatiroidism secundar compensator caracterizat prin creșterea nivelului PTH-ului al fosfatazei alcaline, hiperfosfaturie și scăderea fosfaților serici. În osteomalacia avansată, hipocalcemia apare din cauza afectării mobilizării calciului din oasele demineralizate. Nivelul 1,25-Dihidroxivitaminei D poate fi normal sau crescut, reflectând activarea 1 α-hidroxilazei.

TRATAMENT Osteomalacie

În osteomalacia determinată de deficitul de vitamină D [25(OH)D seric < 50 mmol/L (< 20 mg/mL)], se administrează vitamină D_2 (ergocalciferol) p.o., în doză de 50 000 UI/săptămână, 8 săptămâni, apoi terapie de menținere cu 800 UI/zi. La pacienții care primesc tratament cronic cu anticonvulsivante sau care suferă de afecțiuni ale activării vitaminei D, se administrează vitamină D în doze care să mențină la niveluri normale calciul și 25 (OH) D seric. Calcitriolul (0,25-0,5 μg/zi p.o.) este eficient în tratarea hipocalcemiei sau osteodistrofiei din insuficiența renală cronică. Corectarea deficitului de vitamină D trebuie coroborată cu suplimentarea calciului (1,5-2,0 g/zi calciu elemental). Dozarea calciului seric și urinar este necesară pentru monitorizarea refacerii deficitului de vitamină D, obiectivul fiind o excreție de calciu în urina pe 24 de ore de 100-250 mg/24 de ore.

Pentru mai multe informații, vezi Bringhurst F.R., Demay M. B., Krane S. M., Kronenberg H. M.: Bone and Mineral Metabolism în Health and Disease, cap. 352, p. 3082; și Liordsay R., Cosman F.: Osteoporosis, cap. 354, p. 3120, în HPIM-18.

CAPITOLUL 189

Hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia

Hiperlipoproteinemiile pot fi caracterizate prin hipercolesterolemie izolată, hipertrigliceridemie izolată sau ambele (Tabelul 189-1). Diabetul zaharat, obezitatea, consumul de alcool, hepatopatiile și hipertiroidia pot produce hiperlipoproteinemie secundară sau pot agrava o hiperlipoproteinemie subiacentă.

Analizele de laborator standard pentru evaluarea statusului lipoproteic sunt: colesterolul total, HDL-colesterolul și trigliceridele cu calcularea LDL-colesterolului [utilizând următoarea formulă: LDL-colesterol = colesterol total – HDL-colesterol – (trigliceride/5)]. Concentrația LDL-colesterolului poate fi estimată prin această metodă doar dacă trigliceridele sunt < 4,0 mmol/L (< 350 mg/dL). Nivelurile LDL- și HDL-colesterolului sunt scăzute temporar, timp de câteva săptămâni, după un infarct miocardic sau afecțiuni inflamatorii acute, dar poate fi măsurat cu precizie dacă sângele este obținut în maximum opt ore de la debutul evenimentului.

HIPERCOLESTEROLEMIA IZOLATĂ

Creșterile nivelurilor plasmatice ale colesterolului total [> 5,2 mmol/L (> 200 mg/dL)] în prezența unor valori normale ale trigliceridelor sunt aproape întotdeauna asociate cu creșterea concentrației plasmatice a LDL-colesterolului. Puținii pacienți care prezintă creșteri marcate ale HDL-colesterolului pot prezenta și creșterea nivelului plasmatic al colesterolului total. Creșterile LDL-colesterolului pot fi produse de defecte ale unei singure gene, afectări poligenice și de defecte secundare ale altor stări de boală.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ (HF)

HF este o afecțiune genetică codominantă care apare ca rezultat al mutațiilor în genă pentru receptorul LDL-colesterolului. Nivelurile plasmatice ale LDL-colesterolului sunt crescute la naștere și rămân astfel pe tot parcursul vieții. La adulții heterozigoți netratați, nivelurile colesterolului total plasmatic variază între 7,1 și 12,9 mmol/L (275-500 mg/dL). Nivelurile plasmatice ale trigliceridelor sunt de obicei normale, iar nivelul HDL-colesterolului este normal sau scăzut. Heterozigoții, în special de sex masculin, sunt predispuși la ateroscleroză accelerată și boală coronariană prematură. Xantoamele tendinoase (cel mai frecvent la nivelul tendonului lui Achile și al tendoanelor extensoare ale degetelor), xantoamele tuberoase (noduli moi, dureroși, la nivelul gleznelor și al feselor) și xantelasma (depozite mari de colesterol la nivelul pleoapelor) sunt manifestări frecvente. Homozigoții cu HF prezintă ateroscleroză care se poate manifesta în copilărie.

DEFICITUL FAMILIAL CU APO B-100

Această boală autozomal dominantă afectează sinteza și/sau funcția apo B-100, reducând astfel afinitatea pentru receptorii LDL, cu încetinirea catabolismului LDL-colesterolului; este o fenocopie a HF.

TABELUL 189-1 CARACTERISTICI ALE CELOR MAI FRECVENTE HIPERLIPIDEMII

Fenotip lipidic	Lipide plasmatice, mmol/L (mg/dL)	Lipoproteine: Crescute	Lipoproteine: Fenotip	Semne clinice
Hipercolesterolemia izolată				
Hipercolesterolemia familială	Heterozigoţii: colesterol total = 7-13 (275-500)	LDL	II a	Dezvoltă frecvent xantoame la maturitate şi boală vasculară la 30-50 de ani
	Homozigoţii: colesterol total > 13 (> 500)	LDL	II a	Dezvoltă frecvent xantoame la maturitate şi boală vasculară în copilărie
Deficitul familial de apo B-100	Heterozigoţii: colesterol total = 7-13 (275-500)	LDL	II a	
Hipercolesterolemia poligenică	Colesterol total = 6,9-9,0 (250-350)	LDL	II a	Frecvent asimptomatici până la apariţia bolii vasculare; fără xantoame
Hipertrigliceridemia izolată				
Hipertrigliceridemia familială	TG = 2,8-8,5 (250-750) (plasma poate fi tulbure)	VLDL	IV	Asimptomatic; se poate asocia cu risc crescut de boală vasculară
Deficitul familial de lipoproteinlipază	TG > 8,5 (> 750) (plasma poate fi lactescentă postprandial)	Chilomicroni	I, V	Poate fi asimptomatic; se poate asocia cu pancreatită, dureri abdominale, hepatosplenomegalie
Deficitul familial de apo C II	TG > 8,5 (> 750) (plasma poate fi lactescentă postprandial)	Chilomicroni	I, V	Poate fi asimptomatic; se poate asocia cu pancreatită, dureri abdominale, hepatosplenomegalie

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 189-1 CARACTERISTICI ALE CELOR MAI FRECVENTE HIPERLIPIDEMII (CONTINUARE)

Fenotip lipidic	Lipide plasmatice, mmol/L (mg/dL)	Lipoproteine: Crescute	Lipoproteine: Fenotip	Semne clinice
Hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia				
Hiperlipidemia mixtă	TG = 2,8-8,5 (250-750) Colesterol total = 6,5-13,0 (250-500)	VLDL, LDL	II b	Frecvent asimptomatică până când se dezvoltă boala vasculară; forma familială poate fi de asemenea prezentă la TG crescute izolat sau LDL-colesterolul crescut izolat
Diabetalipoproteinemia	TG = 2,8-5,6 (250-500) Colesterol total = 6,3-13,0 (250-500)	VLD, ILD; LDL normal	III	Frecvent asimptomatică până când se dezvoltă boala vasculară; poate prezenta xantoame palmare sau tuberoeruptive

Notă: colesterolul total = colesterolul liber + colesterolul esterificat. Fenotipul lipoproteinelor este redat conform clasificării Fredrickson.

Abrevieri: IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; TG, trigliceride; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte joasă.

Sursă: după Ginsberg H. N., Golberg I. J.: HPIM-15, p. 2250.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICĂ

Hipercolesterolemia cu valori moderate [< 9,1 mmol/L (< 350 mg/dL) este rezultatul interacţiunii genelor multiple cu factorii de mediu (dietă, vârstă, activitate fizică). Nivelurile plasmatice ale HDL-colesterolului şi ale trigliceridelor sunt normale, iar xantoamele sunt absente.

TRATAMENT Hipercolesterolemia izolată

Un algoritm pentru evaluarea şi tratamentul hipercolesterolemiei este redat în Fig. 189-1. Tratamentul acestor afecţiuni include: dietă cu reducerea colesterolului şi inhibitori ai reductazei HMG-CoA (statine). Inhibitorii absorbţiei colesterolului şi sechestranţii biliari sau acidul nicotinic pot fi, de asemenea, necesari (Tabelul 189-2).

HIPERTRIGLICERIDEMIA IZOLATĂ

Diagnosticul de hipertrigliceridemie se stabileşte prin măsurarea nivelului plasmatic de lipide după un post de o noapte (≥ 12 ore). Hipertrigliceridemia la adult este definită printr-un nivel al trigliceridelor > 2,3 mmol/L (> 200 mg/dL). Creşterea izolată a nivelului trigliceridelor plasmatice poate fi determinată de creşterea nivelului chilomicronilor şi/sau a lipoproteinelor cu densitate scăzută (VLDL). În general, plasma este clară când nivelul trigliceridelor este < 4,5 mmol (< 400 mg/dL) şi devine tulbure când nivelul este mai mare din cauză că particulele VLDL (şi/sau chilomicronii) devin suficient de mari pentru a difuza lumina. Când sunt prezenţi chilimicronii, un strat cremos pluteşte deasupra plasmei după depozitarea la rece câteva ore. Xantoamele tendinoase şi xantelasma nu apar în hipertrigliceridemia izolată, dar pot apărea xantoamele eruptive (mici papule portocalii-roşii), pe trunchi şi extremităţi, şi lipemia retiniană (vasele retiniene devin colorate în galben-portocaliu), dacă nivelul trigliceridelor este > 11,3 mmol/L (> 1 000 mg/dL). La această concentraţie crescută, poate apărea pancreatita.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIALĂ

În această afecţiune autozomal dominantă, relativ frecventă (aproximativ 1 caz la 500 de persoane), nivelul plasmatic crescut al VLDL produce creşterea concentraţiei plasmatice a trigliceridelor. Obezitatea, hiperglicemia şi hiperinsulinemia sunt caracteristice, iar diabetul zaharat, consumul de alcool, anticoncepţionalele orale şi hipotiroidismul pot exacerba afecţiunea. Diagnosticul se bazează pe triada: trigliceride plasmatice crescute [2,8-11,3 mmol/L (250-1 000 mg/dL), colesterol normal sau uşor crescut (> 6,5 mmol/L (> 2 500 mg/dL)] şi HDL-colesterol scăzut. Trebuie excluse formele secundare de hipertrigliceridemie determinate de afecţiunile enumerate mai sus înainte de a pune diagnosticul de hipertrigliceridemie familială. Identificarea unor rude de gradul întâi cu hipertrigliceridemie este utilă pentru diagnostic. De asemenea, trebuie excluse disbetalipoproteinemia familială şi hiperlipidemia familială combinată, deoarece aceste două afecţiuni sunt asociate cu ateroscleroza accelerată.

DEFICITUL DE LIPOPROTEINLIPAZĂ

Această afecţiune rară, autozomal recesivă, este determinată de absenţa sau deficienţa de lipoproteinlipază care, la rândul ei, afectează metabolismul

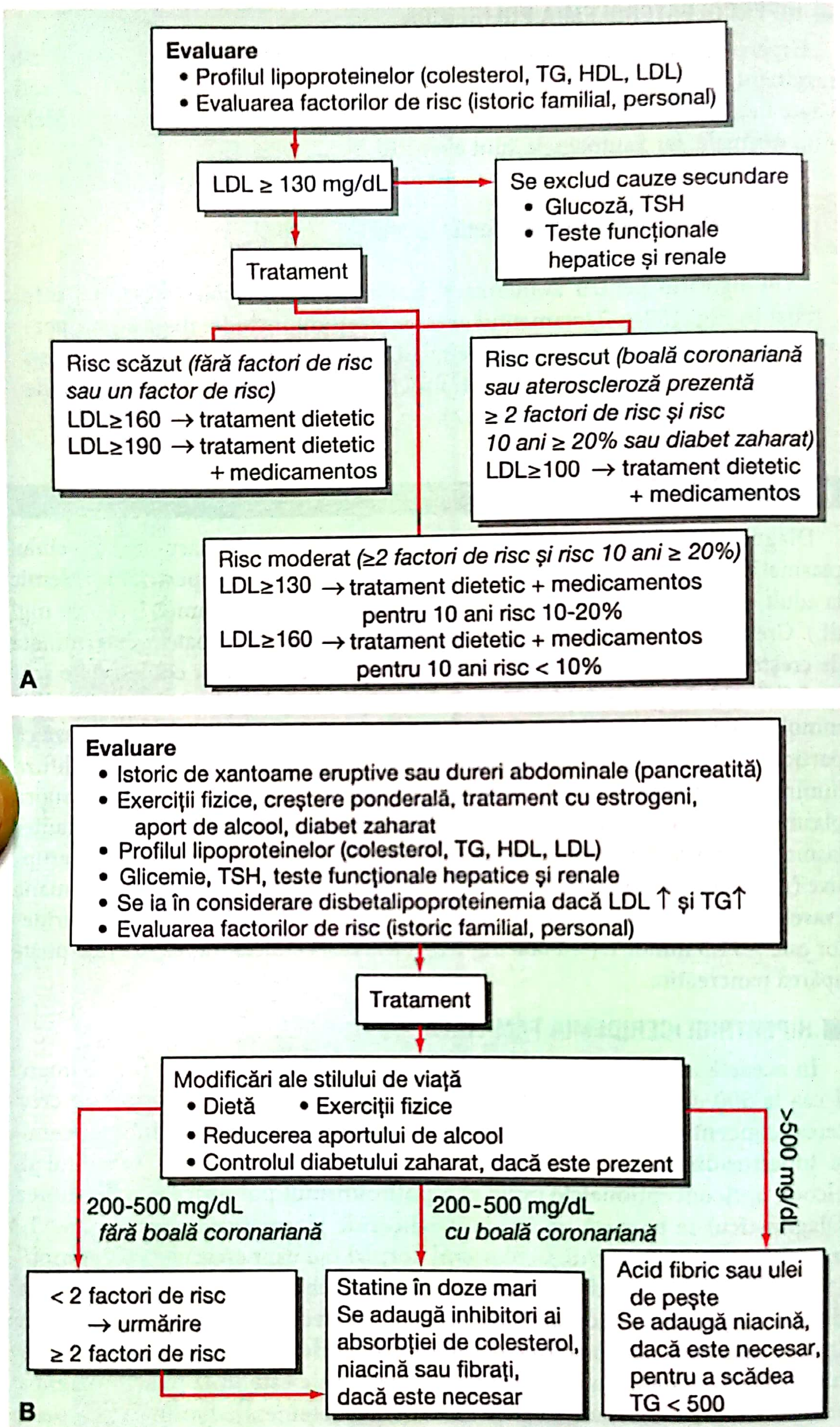


FIGURA 189-1 Algoritm pentru evaluarea și tratamentul hipercolesterolemiei (**A**) și hipertrigliceridemiei (**B**). Statine, inhibitori de HMG-CoA reductază; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; LDL, lipoproteine cu densitate scăzută; TG, trigliceride; TSH, hormonul stimulant tiroidian.

TABELUL 189-2 MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE

Medicamente și doze	Clasa de lipoproteine afectate	Efecte secundare frecvente	Contraindicații
Inhibitori de HMG-CoA reductază	↓ cu 18-55% LDL-colesterolul	Mialgii, artralgii, ↑ transaminazelor, dispepsie	Hepatopatie acută sau cronică; risc crescut de miozită la pacienții cu insuficiență renală și la cei tratați cu fibrați
Lovastatin 20-80 mg/zi	↓ cu 730% TG		
Pravastatin 40-80 mg seara la culcare	↑ cu 5-15% HDL-colesterolul		
Sinvastatin 20-80 mg seara la culcare			
Fluvastatin 20-80 mg/zi			
Atorvastatin 10-80 mg seara la culcare			
Rosuvastatin 10-40 mg seara la culcare			
Inhibitori ai absorbției colesterolului	↓ cu 18% LDL-colesterolul	↑ Transaminazele	
Ezetinib 10 mg/zi	↓ cu 8% TG		
Rășini care leagă acizii biliari	↓ cu 15-30% LDL-colesterolul	Constipație, disconfort gastric, greață	Obstrucția tractului biliar sau ale orificiului gastric
Colestiramină 4-32 g/ti	↑ cu 10% TG		
Colestipol 5-40 g/zi	↑ cu 3-5% HDL- colesterolul		
Colesevelam 3750-4375 mg/zi			
Acid nicotinic	↓ cu 5-25% LDL-colesterolul ↓ cu 20-50% TG ↑ cu 15-35% HDL- colesterolul	Roșeață (care se ameliorează cu aspirină), disfuncție hepatică, greață, diaree, intoleranță la glucoză, hiperuremie	Ulcer peptic, hepatopatie, gută
Eliberare imediată 100 mg/zi, apoi se crește treptat la 1 g x 3/zi			
Eliberare susținută 250 mg-1,5 g x 2/zi			

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 189-2 MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE (CONTINUARE)

Medicamente și doze	Clasa de lipoproteine afectate	Efecte secundare frecvente	Contraindicații
Eliberare extrinsecă 500 mg-2 g seara la culcare			
Derivații de acid fibric	↑ sau ↓ LDL	↓ absorbția altor medicamente	Boală hepatică și biliară, insuficiență renală asociată cu creșterea riscului de miozită
Gemfibrozil 600 mg x 2/zi	↓ cu 20-50% TG	↑ litogenitatea bilei, dispepsie, disfuncție hepatică, mialgie	
Fenofibrat 145 mg/zi	↑ cu 10-20% HDL-colesterol		
Ulei de pește 3-6 g/zi	↓ cu 5-10% TG	Dispepsie, diaree, miros de pește al respirației	

Abrevieri: HDL, lipoproteine cu densitate crescută; LDL, lipoproteine cu densitate scăzută, TG, trigliceride; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte scăzută.

chilomicronilor. Acumularea de chilomicroni în plasmă determină crize recurente de pancreatită, cu debut în copilărie; de asemenea, poate apărea hepatosplenomegalie. Ateroscleroza nu este accelerată.

DEFICITUL DE APO C II

Această afecțiune autozomal recesivă rară este produsă de absența apo C II, un cofactor esențial al lipoproteinlipazei. Ca rezultat, chilomicronii și trigliceridele se acumulează și determină manifestări similare celor din deficitul de lipoproteinlipază.

TRATAMENT Hipertrigliceridemia izolată

Un algoritm al evaluării și tratamentului hipertrigliceridemiei este redat în Fig. 189-1. Pacienții cu hipertrigliceridemie severă trebuie supuși unei diete fără grăsimi, la care se adaugă suplimente cu vitamine liposolubile. La pacienții cu hipertrigliceridemie moderată se restricționează aportul de grăsimi, carbohidrați și alcool. În cazul hipertrigliceridemiei familiale, se administrează derivați ai acidului fibric dacă modificările de dietă nu dau rezultate (Tabelul 189-2).

HIPERCOLESTEROLEMIA CU HIPERTRIGLICERIDEMIA

Creșterea concomitentă a nivelului colesterolului și al trigliceridelor este produsă prin creșterea VLDL și LDL sau a resturilor de particule VLDL.

HIPERLIPIDEMIA MIXTĂ FAMILIALĂ (HMF)

Este o afecțiune ereditară, cu o incidență de un caz la 200 de persoane, care determină modificări variate ale lipoproteinelor, incluzând hipercolesterolemie

izolată (LDL-colesterol crescut, hipertrigliceridemie izolată (trigliceride şi VLDL crescute) sau ambele. Ateroscleroza este accelerată. O dislipidemie mixtă [trigliceride plasmatice 2,3-9,0 mmol/L (200-800 mg/dL), colesterol 5,2-10,3 mmol(l (200-400 mg/dL) şi HDL < 10,3 mmol/L (< 40 mg/dL) la bărbaţi şi < 12,9 mmol(L (< 50 mg/dL) la femei] şi un istoric familial de hiperlipidemie şi/sau boală cardiovasculară prematură sugerează diagnosticul de HMF. De asemenea, pacienţii cu HMC prezintă sindrom metabolic (Cap. 127) şi poate fi dificil de diferenţiat cauzele familiale de cele secundare ale hiperlipidemiei.

Toţi pacienţii trebuie să urmeze o dietă săracă în colesterol şi grăsimi, să evite alcoolul şi contraceptivele orale; pacienţii la care se asociază diabetul zaharat trebuie trataţi agresiv. De obicei, este necesară asocierea unui inhibitor de HMG-CoA reductază. Pentru un control optim, la mulţi pacienţi este necesar un al doilea medicament (inhibitor al absorbţiei colesterolului, miacină sau fibrat).

DISBETALIPOPROTEINEMIA

Această afecţiune genetică rară se asociază cu homozigozitatea pentru o variantă a apoproteinei (apo E_2) care reduce afinitatea pentru receptorii LDL. Pentru ca boala să se producă, sunt necesari factori adiţionali de mediu şi/sau genetici. Nivelurile plasmatice ale trigliceridelor [2,8-5,6 mmol/L (250-500 mg/dL)] şi ale colesterolului [6,5-13,0 mmol/l (250-500 mg/dL)] sunt crescute ca rezultat al acumulării de VLDL şi al resturilor de chilomicroni. De obicei, pacienţii adulţi prezintă xantoame şi boală coronariană şi vasculară periferică prematură. Xantoamele cutanate sunt caracteristice, fiind localizate palmar sau tubereruptive. Nivelurile colesterolului şi ale trigliceridelor sunt crescute. Diagnosticul se stabileşte pe baza electroforezei lipoproteinelor (arătând o bandă beta) sau a unui raport VLDL (prin ultracentrifugare) al trigliceridelor totale plasmatice ≥ 0,3. Această afecţiune se asociază cu ateroscleroză accelerată. Tratamentul constă în modificări ale dietei şi administrarea de inhibitori de HMG-CoA reductază, fibraţi şi/sau miacină. Afecţiunile asociate (diabet zaharat, obezitate sau hipotiroidia) trebuie tratate adecvat.

PROFILAXIA COMPLICAŢIILOR ATEROSCLEROZEI

Recomandările The National Cholesterol Education Program (Fig. 189-1) se bazează pe nivelurile plasmatice ale LDL-colesterolului şi pe estimările altor factori de risc. Scopul, la pacienţii cu risc înalt (cunoscuţi cu boală coronariană sau alte boli aterosclerotice, riscul la 10 ani conform Framingham Study pentru boală coronariană > 20% sau cu diabet zaharat), este de a scădea LDL-colesterolul la < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL). La pacienţii cu risc foarte înalt, studiile clinice evidenţiază obţinerea de beneficii suplimentare prin scăderea LDL-colesterolului la < 1,8 mmol/L (<70 mg/dL). Ţinta este un LDL-colesterol < 3,4 mmol/L (< 130 mg/dL) la pacienţii cu doi sau mai mulţi factori de risc pentru boală cardiacă aterosclerotică şi un risc absolut la 10 ani de 10-20%, cu toate că poate fi luată în considerare o ţintă a tratamentului de < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL). Intensitatea tratamentului medicamentos de scădere a LDL-colesterolului la pacienţii cu risc înalt sau moderat ar trebui să realizeze cel puţin o scădere de 30% a nivelului LDL-colesterolului. Factorii de risc sunt: (1) bărbat cu vârsta > 45 de ani, femei cu vârsta > 55 de ani, (2) istoric familial de boală coronariană prematură (< 55 de ani la tată sau frate şi < 65 de ani la mamă sau soră), (3) hipertensiune arterială (chiar dacă este bine controlată cu medicaţie, (4) fumat

(> 10 ţigări/zi) şi (5) nivelul HDL-colesterolului < 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL). Tratamentul iniţial constă în dietă săracă în grăsimi şi modificări ale stilului de viaţă, dar, adeseori, este necesar şi tratament medicamentos (Tabelul 189-2).

Pentru mai multe informaţii, vezi Rader D. J., Hobbs H. H.: Disorders of Lipoprotein Metabolism, cap. 356, p. 3145, în HPIM-18.

CAPITOLUL 190

Hemocromatoza, porfiriile și boala Wilson

HEMOCROMATOZA

Hemocromatoza este un defect de stocare a fierului în care o creştere inadecvată în absorbţia intestinală a fierului duce la depunerea unor cantităţi excesive de fier, cu afectarea ţesuturilor implicate. Manifestările clinice clasice ale hemocromatozei includ: aspect de piele bronzată, hepatopatie, diabet zaharat, artropatie, tulburări de conducere cardiacă şi hipogonadism. Există două mari cauze majore ale hemocromatozei: ereditară (din cauza moştenirii unor gene mutante HFE) şi secundară supraîncărcării cu fier (de obicei, din cauza eritropoiezei ineficiente, de exemplu, în talasemie sau anemie sideroblastică). HFE codează o proteină implicată în sensibilitatea celulară la fier şi în reglarea absorbţiei intestinale a fierului. Mutaţiile HFE sunt foarte frecvente la persoanele cu origine nord-europeană (unul din 10 indivizi este purtător). Heterozigoţii sunt asimptomatici; homozigoţii au o penetranţă a bolii de aproximativ 30%. Este vorba de o încărcare progresivă cu fier, manifestările apărând după vârsta de 30-40 de ani, de obicei mai devreme la bărbaţi faţă de femei. Boala hepatică alcoolică şi ingestia cronică excesivă de fier poate fi, de asemenea, asociate cu o creştere moderată a fierului hepatic şi a depozitelor de fier din organism.

Manifestările clinice

Iniţial, simptomele includ: slăbiciune, oboseală, scădere în greutate, pigmentarea pielii, dureri abdominale şi scăderea libidoului. Hepatomegalia apare la 95% dintre pacienţi, uneori în prezenţa unor TFH normale. Netratată, boala hepatică evoluează la ciroză şi, ulterior, la carcinom hepatocelular la aproximativ 30% dintre pacienţii cu ciroză. Alte manifestări includ: aspect bronzat al pielii, diabet zaharat (65% dintre pacienţi), artropatie (25-59%), aritmii cardiace şi ICC (15%) şi hipogonadism hipogonadotropic. Diabetul zaharat este mai frecvent la pacienţii cu antecedente heredocolaterale de diabet, iar hipogonadismul poate fi o manifestare izolată timpurie. Semnele tipice ale hipertensiunii

portale şi ale cirozei hepatice decompensate pot apărea tardiv în evoluția bolii. Insuficiența suprarenaliană, hipotiroidismul şi hipoparatiroidismul apar rareori.

Diagnostic

Nivelurile fierului seric, ale saturației procentuale a transferinei și ale feritinei serice sunt cunoscute. La persoanele altfel sănătoase, o saturație a transferinei serice à jeun > 50% este anormală şi sugerează homozigozitatea pentru hemocromatoză. În majoritatea cazurilor de hemocromatoză netratate, nivelul feritinei serice este foarte crescut. Dacă nivelul saturației transferinei sau al feritinei serice este anormal, trebuie efectuată testare genetică pentru hemocromatoză. Toate rudele de gradul întâi ale pacienților cu hemocromatoză trebuie evaluate pentru mutații C282Y şi H63D în HFE. Biopsia hepatică poate fi necesară la indivizii afectați pentru a evalua posibilitatea existenței cirozei şi pentru a cuantifica fierul tisular. În Fig. 190-1 este redat algoritmul pentru evaluarea pacientului cu posibilă hemocromatoză. Decesul la pacienții cu hemocromatoză este cauzat de insuficiența cardiacă (30%), ciroză (25%) sau de carcinom hepatocelular (30%) acesta putând apărea în pofida îndepărtării fierului.

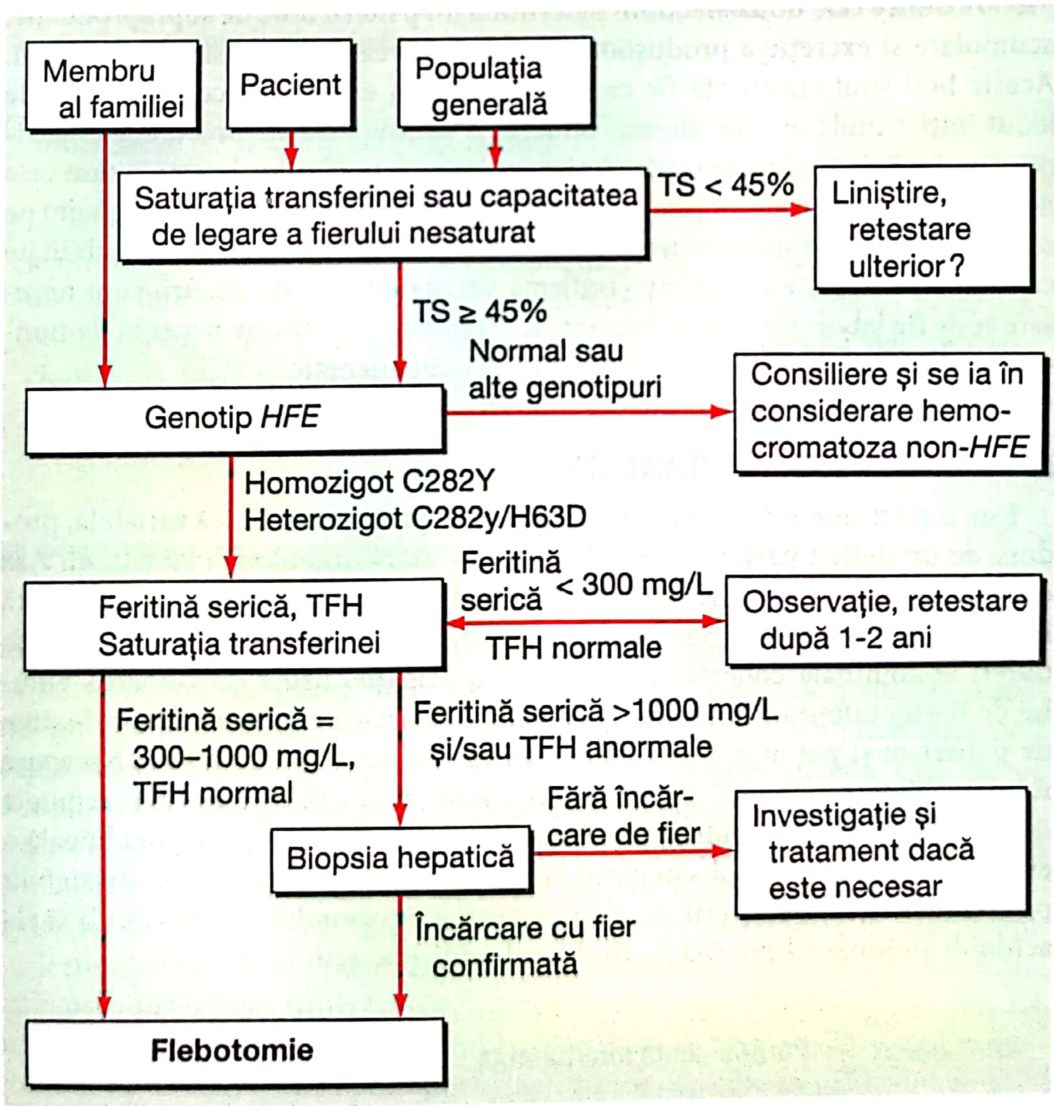


FIGURA 190-1 Algoritm pentru screening-ul hemocromatozei asociate cu HFE. TFH, teste funcționale hepatice, TS, saturația transferinei. (După Eijkelkamp E. J. și colab: *Can J Gastroenterol* 14:2, 2000).

TRATAMENT **Hemocromatoză**

Tratamentul hemocromatozei implică îndepărtarea excesului de fier din corp, de obicei prin flebotomie intermitentă și tratament de susținere a organelor afectate. Deoarece unitatea de sânge conține aproximativ 250 mg de fier și circa 25 g de fier trebuie îndepărtate, flebotomia săptămânală este necesară de obicei 1 sau 2 ani. Apoi flebotomiile se efectuează pentru a menține un nivel seric al fierului de 9-18 μmol/L (50-100 μg/dL). Agenții chelatori ca deferoxamina (prin injectare subcutanată, folosind o pompă portabilă) îndepărtează 10-20 mg de fier pe zi, mai puțin de jumătate din fierul mobilizat de flebotomia săptămânală. Agenții chelatori sunt indicați, totuși când flebotomia este inadecvată, ca în anemie sau hipoproteinemie. Consumul de alcool trebuie oprit. În insuficiența hepatică, poate fi necesar transplantul hepatic.

PORFIRIILE

Porfiriile sunt boli ereditare produse de perturbări ale biosintezei hemului. Fiecare dintre cele nouă afecțiuni determină un pattern unic de supraproducție, acumulare și excreție a produșilor intermediari rezultați din sinteza hemului. Aceste boli sunt clasificate fie ca hepatice, fie ca eritropoietice, în funcție de locul inițial unde are loc supraproducția și acumularea de precursor porfirinic sau porfirină. Manifestările clinice majore ale porfiriilor hepatice sunt cele neurologice (dureri abdominale neuropatice, neuropatii și tulburări mintale) pe când pacienții cu porfirii eritropoietice prezintă în primul rând fotosensibilitate cutanată. Pentru a exclude sau confirma variatele tipuri de porfirii sunt necesare teste de laborator. Cu toate acestea, diagnosticul definitiv necesită demonstrarea deficitului enzimatic specific sau deficitul genetic.

În continuare, vom prezenta cele mai frecvente tipuri de porfirii.

PORFIRIA ACUTĂ INTERMITENTĂ

Este o afecțiune autozomal dominantă, cu expresivitate clinică variabilă, produsă de un deficit parțial (50%) al activității hidroximetilbilan sintetazei. Are o prevalență de 1-3 cazuri la 100 000 de indivizi, dar este mult mai frecventă în anumite zone (nordul Suediei, Marea Britanie). Manifestările clinice includ: dureri abdominale colicative, vărsături, constipație, urină de culoarea vinului de Porto, tulburări neurologice și psihice. Crizele acute apar rareori înainte de pubertate și pot avea o durată de câteva zile până la câteva luni. Nu apare fotosensibilitate cutanată. Manifestările clinice și biochimice pot fi precipitate de barbiturice, anticonvulsivante, estrogeni, contraceptive orale, faza luteală a ciclului menstrual, alcool sau diete sărace în calorii. Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea creșterii nivelurilor porfobilinogenului urinar (PBG) și ale acidului aminolevulinic (ALA) în timpul unui atac acut.

TRATAMENT **Porfiria acută intermitentă**

Cât de repede posibil, după debutul unui atac, se administrează în perfuzie 3-4 g de hem, sub formă de hemarginat, hemalbumină sau hematină, zilnic, timp de 4 zile. Hemul inhibă ALA sintetază, reducând astfel producerea de

ALA și PBG. Administrarea i.v. de glucoză (până la 20 g/oră) sau nutriția parenterală, dacă este posibilă hrănirea pe cale orală pe termen lung, pot fi eficiente în atacurile acute. În timpul atacurilor acute, sunt recomandate analgezicele narcotice pentru ameliorarea durerilor abdominale, iar fenozinele sunt utile pentru greață, vărsături, anxietate și neliniște. Tratamentul între crize implică: aport nutrițional adecvat, evitarea medicamentelor cunoscute că exacerbează boala și tratarea promptă a altor afecțiuni și infecții intercurente.

PORFIRIA CUTANATĂ TARDIVĂ

Este cea mai frecventă dintre porfirii (2-4 cazuri la 100 000 de persoane) și se caracterizează prin fotosensibilitate cutanată și, frecvent, afectare hepatică. Este produsă de deficitul parțial (familial, sporadic sau dobândit) de uroporfinogen decarboxilază hepatică. Fotosensibilitatea produce pigmentare facială, fragilitate cutanată crescută, eritem, leziuni veziculare și ulcerative (care afectează de obicei fața, fruntea și antebrațele). Nu se observă manifestări neurologice. Un număr de factori contribuie la apariția acestei afecțiuni: excesul de alcool, fier și estrogeni. Pacienții cu boală hepatică au risc crescut de dezvoltare a cirozei și a carcinomului hepatocelular. Nivelurile plasmatice și urinare ale uroporfirinei și ale 7-carboxilat porfirinei sunt crescute.

TRATAMENT Porfiria cutanată tardivă

Tratamentul inițial constă în evitarea factorilor precipitanți (alcool, estrogeni, suplimente cu fier și alte medicamente). Un răspuns complet poate fi obținut întotdeauna prin flebotomii repetate (la 1-2 săptămâni) pentru a reduce fierul hepatic. Se pot utiliza doze mici de clorochină sau hidroxiclorochină (de exemplu, 125 mg de clorochină fosfat de două ori pe săptămână) care favorizează excreția de porfirină la pacienții care nu răspund la flebotomie.

PROTOPORFIRIA ERITROPOIETICĂ

Protoporfiria eritropoietică este o afecțiune autozomal dominantă produsă de deficitul parțial de ferochelatază, ultima dintre enzimele în calea biosintezei hemului. Prevalența este de un caz la 100 000 de persoane. Porfirinele (în special porfirina IX) din eritrocitele măduvei hematopoietice sau plasmatice sunt depozitate în tegumente, determinând fotosensibilitatea cutanată, care începe de obicei în copilărie. Manifestările cutanate diferă de cele din alte porfirii; leziunile veziculare sunt mai rar întâlnite. Roșeața, tumefacția, arsurile și pruritul pot apărea în câteva minute de expunere la soare și sunt asemănătoare manifestărilor din angioedem. Simptomele par a fi disproporționate în comparație cu leziunile vizibile ale pielii. Modificările cutanate cronice includ lichenificare, pseudovezicule, fisuri labiale, modificări ale unghiilor. De obicei, funcția hepatică este normală; totuși la unii pacienții pot apărea hepatopatii sau calculi biliari. Concentrațiile protoporfirinelor sunt crescute în măduva hematogenă, eritrocitele circulante, plasmă, bilă și fecale; protoporfirina din eritrocite este ca în alte tipuri de porfirie sau boli hematologice. Nivelul urinar al porfirinelor este normal. Diagnosticul este confirmat prin identificarea mutației în gena care codifică ferocheratază.

TRATAMENT **Protoporfiria eritropoietică**

Evitarea expunerii la soare este esențială. Administrarea orală de beta-caroten (120-180 mg/zi) îmbunătățește toleranța la lumină solară la mulți dintre pacienți. Sunt necesare ajustări de dozaj pentru a menține nivelul carotenului seric între 10 și 15 μmol/L (600-800 μg/dL). Colestiramina sau cărbunele medicinal activat îmbunătățesc excreția fecală de protoporfirină. Plasmafereza sau terapia cu hem intravenos pot fi avantajoase uneori din punct de vedere clinic.

BOALA WILSON

Boala Wilson este o afecțiune rară, ereditară, a metabolismului cuprului, determinând acumularea toxică de cupru în ficat, creier și alte organe. Persoanele care suferă de această afecțiune prezintă mutații ale genei ATP7B, care codează o ATP-ază de transport a cuprului legată de membrană. Deficitul acestei proteine afectează excreția de cupru în bilă și încorporarea cuprului în ceruloplasmină, ducând la degradarea lui rapidă.

Manifestări clinice

Manifestările clinice apar cel mai frecvent în anii adolescenței mijlocii, dar pot apărea și mai târziu. Afectarea hepatică se manifestă ca: hepatită, ciroză sau decompensare hepatică. La alți pacienți, tulburările neurologice sau psihiatrice sunt primele semne clinice și sunt întotdeauna însoțite de inelele Kayser-Fleischer (depozite corneene de cupru). Pacienții pot prezenta distonie, tulburări de coordonare sau tremor; dizartria și disfagia sunt frecvente. De asemenea, pot fi prezente tulburări autonome. Hematuria microscopică este comună. La aproximativ 5% dintre paciente, prima manifestare poate fi: amenoreea (primară sau secundară) sau avorturi spontane repetate.

Diagnostic

Nivelul seric al ceruloplasminei este adesea scăzut, dar poate fi normal la 10% dintre pacienți. Nivelul urinar al cuprului este crescut. Standardul de aur pentru diagnostic este un nivel crescut al cuprului la biopsia hepatică. Testarea genetică nu se practică în mod curent, deoarece pot fi responsabile mai multe gene.

TRATAMENT **Boala Wilson**

Hepatita și ciroza compensată se tratează cu acetat de zinc (50 mg Zn elemental p.o. x 3/zi). Zincul acționează prin blocarea absorbției intestinale a zincului și activarea metalotioneinei, care leagă cuprul într-un complex netoxic. În cazul pacienților cu ciroză decompensată, se recomandă chelatorul trienten (500 mg p.o. x 2/zi) plus zinc (administrat la o oră distanță pentru a evita chelarea zincului în lumenul intestinal), deși, în cazul decompensării hepatice severe, trebuie să se ia în considerare transplantul hepatic. Ca terapie neurologică inițială, se recomandă trientin și zinc timp de 8 săptămâni, urmate de tratament doar cu zinc. Tetratiomolibdatul este o opțiune terapeutică alternativă pentru viitor. Penicilamina nu mai este considerată

terapia de elecţie. Tratamentul cu zinc nu necesită monitorizare pentru toxicitate, iar măsurarea cuprului în urina pe 24 de ore trebuie efectuată pentru evaluarea răspunsului terapeutic. Trientinul poate induce supresia măduvei hematogene şi proteinurie. În cazul terapiei de chelare, măsurarea nivelurilor serice ale cuprului liber (ajustarea cuprului seric total pentru cuprul din ceruloplasmină) mai degrabă decât a nivelurilor cuprului urinar este utilizată pentru a monitoriza răspunsul terapeutic. Tratamentul trebuie să se facă pe toată durata vieţii.

Pentru mai multe informații, vezi Powell L. W.: Hemochromatosis, cap. 357, p. 3162; Desnick R. J., Balwan M.: The Porphyrias, cap. 358, p. 3167; și Brewer G. J.: Wilson's Disease, cap. 360, p. 3138, în HPIM-18.

CAPITOLUL 191
Examenul neurologic

EVALUAREA STATUSULUI MINTAL

- *Gesturi minime : în timpul discuției, identificați dificultățile de comunicare și determinați dacă pacientul își reamintește și înțelege evenimentele petrecute recent și în trecut.*

Examinarea statusului mintal are loc de îndată ce medicul începe să observe și să vorbească cu pacientul. Obiectivul acestui examen este de a evalua atenția, orientarea, memoria, înțelegerea, judecata și gândirea abstractă. Atenția este testată solicitându-i pacientului să răspundă de fiecare dată la un item specific dintr-o listă. Orientarea se testează întrebând pacientul locația, ziua săptămânii și data. Memoria poate fi testată cerând pacientului să repete imediat o secvență de numere sau o listă de trei obiecte; memoria pe termen scurt este apreciată rugând pacientul să repete numele acelorași 3 obiecte la un anumit interval (de exemplu, 5 și 15 minute). Memoria pe termen lung este evaluată determinând cât de bine poate pacientul să relateze un istoric coerent cronologic despre boală sau evenimente personale. Fondul de informații este apreciat întrebând pacientul despre evenimente istorice importante sau datele unor evenimente curente. Evaluarea limbajului include testarea vorbirii spontane, denumirea unor componente, repetarea, cititul, scrisul și înțelegerea. De asemenea, sunt importante teste adiționale, cum ar fi: să deseneze sau să copieze un desen, să efectueze diverse calcule matematice, să interpreteze proverbe sau probleme logice, să identifice mâna dreaptă versus stânga, să numească și să identifice diverse părți ale corpului etc.

O examinare screening utilă a funcției cognitive este mini-examinarea statusului mintal (MMSE) (Tabelul 191-1).

EXAMINAREA NERVILOR CRANIENI (NC)

- *Gesturi minime : Verificați fundurile de ochi, câmpurile vizuale, mărimea pupilei și reactivitatea, mișcările extraoculare și mișcările faciale.*

NC I (OLFACTIV)

Se astupă fiecare nară pe rând și se cere pacientului să miroasă un stimul ușor cum ar fi săpun, pastă de dinți, cafea sau ulei de lămâie și să identifice mirosul.

NC II (OPTIC)

Acuitatea vizuală este verificată (cu ochelari de corecție sau lentile de contact) cu ajutorul tabelului Snellen sau instrumente similare. Câmpurile vizuale sunt testate prin confruntare, testând fiecare cadran al câmpului vizual pentru fiecare ochi în parte. Cea mai bună metodă este de a așeza pacientul cu fața la medic, la o distanță de aproximativ 0,6-1,0 m, se acoperă pe rând fiecare ochi al pacientului, ochiul care rămâne neacoperit își fixează privirea pe nasul medicului. Apoi un mic obiect de culoare albă (de exemplu, un aplicator de tampon) este mișcat lent de la periferia câmpului către centru, până când este văzut de pacient.

TABELUL 191-1 MINI-EXAMINAREA STATUSULUI MINTAL (MMSE)

	Puncte
Orientare	
Numiți: anotimpul/data/ziua/luna/anul	5 (1 pentru fiecare)
Numiți: spitalul/etajul/orașul/județul/țara	5 (1 pentru fiecare)
Înregistrarea informațiilor	
Se identifică trei obiecte după nume și rugați pacientul să le repete	3 (1 pentru fiecare obiect)
Atenție și calcul	
Scăderi repetitive ale cifrei 7; începeți de la 100 (de exemplu, 93-86-79-72-65)	5 (1 pentru fiecare scadere)
Rememorare	
Amintiți-vă cele trei obiecte prezentate mai devreme	3 (1 pentru fiecare obiect)
Limbaj	
Numiți un creion și un ceas	2 (1 pentru fiecare obiect)
Repetați „Fără dacă, și sau dar“	1
Executați o comandă în trei pași (de exemplu, „luați această foaie de hârtie, împăturiți-o și așezați-o pe masă“)	3 (1 pentru fiecare comandă)
Scrieți „închideți-vă ochii“ și rugați pacientul să execute comanda scrisă	1
Rugați pacientul să scrie o propoziție	1
Rugați pacientul să copieze un desen (de exemplu, două pentagoane intersectate)	1
TOTAL	30

Câmpul vizual al pacientului este comparat cu cel al medicului. Perimetria formală şi examinarea tangenţială a imaginii sunt folosite pentru identificarea şi cartografierea defectelor viziuale mici. Fundul de ochi se examinează cu oftalmoscopul şi se notează culoarea, mărimea, gradul edemului sau al măririi discului optic. Vasele de sânge retiniene trebuie verificate pentru mărimea, regularitatea lor, depresiunea arterio-venoasa la nivelul încrucişărilor, hemoragii, exsudate şi anevrisme. Retina, inclusiv macula, trebuie examinată pentru pigmentare anormală şi alte leziuni.

NC III, IV, VI (OCULOMOTOR, TROHLEAR, ABDUCENS)

Se urmăresc mărimea, regularitatea şi forma pupilelor, reacţia la lumină (directă şi consensuală) şi convergenţa (pacientul urmăreşte cu privirea un obiect în mişcare din apropiere). Se verifică retracţia sau ptoza pleoapelor. Rugaţi pacientul să urmărescă cu privirea mişcarea vârfului degetului dumneavoastră în plan orizontal de la stânga la dreapta şi vertical, pentru fiecare ochi în parte, întâi addus complet, apoi abdus complet. Observaţi insuficienţa mişcării complete într-o anumită direcţie şi prezenţa oscilaţiilor regulate, ritmice, involuntare ale ochilor (nistagmus). Testaţi mişcările oculare voluntare (sacade), ca şi capacitatea de urmărire a unui obiect (de exemplu, degetul examinatorului)

NC V (TRIGEMEN)

Se palpează muşchii maseter şi temporal în timp ce pacientul muşcă; se testează deschiderea maxilarelor, protruzia şi mişcarea laterală contra unei rezistenţe. Se examinează sensibilitatea la nivelul întregii feţe. Testarea reflexului corneean este indicată în funcţie de anamneza.

NC VII (FACIAL)

Se caută asimetrii ale feţei în repaus şi la mişcări spontane, ridicarea sprâncenelor, încreţirea frunţii, închiderea ochilor, zâmbitul, încruntatul; umflarea obrajilor, fluieratul, încreţirea buzelor şi contracţia muşchilor bărbiei. Observaţi diferenţele, privind muşchii faciali inferiori comparativ cu cei superiori. Gustul în cele două treimi anterioare ale limbii poate fi afectat prin leziuni ale nervului şapte proximal de chorda tympani.

NC VIII (VESTIBULOCOHLEAR)

Se verifică abilitatea pacientului de a auzi sunetele produse de diapazon, frecarea degetelor, ticăitul unui ceas sau vocea şoptită la o distanţă specifică pentru fiecare ureche. Se testează conducerea aeriană a sunetului versus conducerea osoasă mastoidiană (Rinne) şi lateralizarea la un diapazon plasat în centrul frunţii (Weber). Orice problemă suspectată trebuie cercetată prin audiometrie formală. De asemenea, trebuie examinate ambele timpane.

NC IX și X (GLOSOFARINGIAN și VAG)

Verificați poziția și simetria palatului și a uvulei în repaus și în timpul fonației („aah"). De asemenea, se testează sensibilitatea la nivelul amigdalelor, al faringelui posterior şi al limbii. Reflexul faringian („înecare") este evaluat prin stimularea peretelui faringian posterior pe ambele părţi cu un obiect bont (de exemplu, apăsătorul de limbă). Examinarea directă a corzilor vocale este necesară în anumite situaţii.

NC XI (ACCESOR SPINAL)

Se controlează ridicarea umerilor (muşchiul trapez) şi rotirea capului de fiecare parte (muşchiul sternocleidomastoidian) împotriva unei rezistenţe.

NC XII (HIPOGLOS)

Se examinează limba căutând semne de atrofie, deviaţie de la linia mediană în timpul protruziei, tremor, fasciculaţii, fibrilaţii şi puterea limbii când împinge faţa internă a celor doi obraji.

EXAMIMAREA MOTORIE

- *Gesturi minime: se caută semne de atrofie musculară şi se verifică tonusul extremităţilor. Se evaluează puterea membrului superior, verificând mişcarea pronatorie şi puterea articulaţiei mâinii şi reflexele degetelor. Se testează forţa membrului inferior, rugând pacientul să meargă normal, pe călcâie şi pe vârful degetelor.*

Forţa musculară trebuie testată sistematic pentru mişcările majore din fiecare articulaţie (Tabel 191-2) şi este gradată folosind o scală reproductibilă (de exemplu, 0 = nici o mişcare; 1 = tremor sau o urmă de contracţie, dar nu există o mişcare asociată la nivelul articulaţiei; (2) = mişcare prezentă, dar care nu

TABELUL 191-2 MUȘCHII ARTICULAȚIILOR

	Mușchi	Nerv	Inervație segmentală	Funcție
Umăr	Supraspinos	N. suprascapular	C5, C6	Abducția brațului superior
	Deltoid	N. axilar	C5, C6	Abducția brațului superior
Antebraț	Biceps	N. musculocutanat	C5, C6	Flexia antebrațului în supinație
	Brahioradial	N. radial	C5, C6	Flexia antebrațului cu brațul între pronație și supinație
	Triceps	N. radial	C6, C7, C8	Extensia antebrațului
	Ext. radiali ai carpului	N. radial	C5, C6	Extensia și abducția mâinii in articulația pumnului
	Ext. ulnari ai carpului	N. interosos P.	C7, C8	Extensia și abducția mâinii în articulația pumnului
	Ext. ai degetelor	N. interosos P.	C7, C8	Extensia degetelor în articulațiile metacarpofalangiene
	Supinator	N. interosos P.	C6, C7	Supinația antebrațului extins
	Flex. radiali ai carpului	N. median	C6, C7	Flexia și abducția mâinii în articulația pumnului
	Flex. ulnari ai carpului	N. ulnar	C7, C8, T1	Flexia și adducția mâinii în articulația pumnului
	Pronator teres	N. median	C6, C7	Pronația antebrațului
Articulația mâinii	Ext. ulnari ai carpului	N. ulnar	C7, C8, T1	Extensia/adducția în articulația pumnului
	Flex. radiali ai carpului	N. median	C6, C7	Flexia/abducția în articulația pumnului

Mână	Lumbricali	N. median + N. ulnar	C8, T1	Extensia degetelor în articulația PIP, cu articulația metacarpofalangiană extinsă și fixată
	Interosoși	N. ulnar	C8, T1	Abducția/adducția degetelor
	Flex. ai degetelor	N. median + N. interosos A.	C7, C8, T1	Flexia degetelor
Police	Oponentul policelui	N. median	C8, T1	Atingerea bazei degetului V cu policele
	Ext. al policelui	N. interosos P.	C7, C8	Extensia policelui
	Add. al policelui	N. median	C8, T1	Adducția policelui
	Abd. al policelui	N. ulnar	C8, T1	Abducția policelui
	Flex. police br.	N. ulnar	C8, T1	Flexia policelui
Coapsă	Iliopsoas	N. femoral	L1, L2, L3	Flexia coapsei
	Gluteali	N. gluteal sup. și inf.	L4, L5, S1, S2	Abducția, extensia și rotația internă a membrului inferior
	Cvadriceps	N. femoral	L2, L3, L4	Extensia membrului inferior la nivelul genunchiului
	Adductori	N. obturator	L2, L3, L4	Adducția membrului inferior
	Popliteu	N. sciatic	L5, S1, S2	Flexia membrului inferior la nivelul genunchiului
Picior	Gastrocnemian	N. tibial	S1, S2	Flexia plantară a piciorului
	Tibial ant.	N. peronier profund	L4, L5	Dorsiflexia piciorului
	Peronieri	N. peronier profund	L5, S1	Eversia piciorului
	Tibial post.	N. tibial	L4, L5	Inversia piciorului
Degetele membrului inferior	Ext. al halucelui I.	N. peronier profund	L5, S1	Dorsiflexia halucelui

poate fi susţinută împotriva gravitaţiei; 3 = mişcare împotriva gravitaţiei, dar nu împotriva unei rezistenţe aplicate; 4 = mişcare împotriva unui anumit grad de rezistenţă; 5 = forţa musculară normală; valoarea 4 poate fi suplimentată cu + şi – pentru o gradare suplimentară). Trebuie observate viteza mişcării, capacitatea de relaxare promptă a contracţiei şi oboseala la repetarea mişcării, ca şi modificarea aspectului muşchiului, atrofia musculară, prezenţa contracţiilor involuntare (secuză) a unui grup de fibre muscular (fasciculaţii). Orice mişcare involuntară trebuie observată în repaus, în timpul menţinerii posturii şi în timpul acţiunii voluntare.

REFLEXELE

- *Gesturi minime: se testează reflexul bicipital, rotulian şi achilian.*

Reflexele de întindere musculară importante pentru testarea de rutină şi a segmentelor măduvei spinării sunt reflexele bicipitale (C5, C6), brahioradiale (C5, C6) şi tricipitale (C7, C8) la membrele superioare şi patelare (L3, L4) şi achiliene (S1, S2) la membrele inferioare. Reflexele sunt gradate conform următoarei scale: 0 = absent; 1 = prezent, dar diminuat; 2 = normal; 3 = exagerat (hiperactiv); 4 = hiperactiv cu clonus (contracţii ritmice, repetitive cu menţinerea în tensiune a muşchilor).

Reflexul plantar este iniţiat prin trasarea, cu ajutorul unui stimul dureros, folosind de exemplu vârful unei chei, a suprafeţei laterale a plantei, începând lângă călcâi şi mergând spre haluce, trecând trasversal peste porţiunea distală a plantei. Un răspuns anormal (semnul Babinski) constă în extensia (dorsiflexia) degetului mare al piciorului la nivelul articulaţiei metatarsofalangiene. În unele cazuri se asociază cu abducţia celorlalte degete şi cu un grad variabil de flexie a gleznei, a genunchiului şi a şoldului. Răpunsul normal este flexia plantei. Testarea reflexelor abdominale superficiale şi a reflexului anal sunt importante în anumite situaţii; spre deosebire de reflexele muscular de întindere, aceste reflexe cutanate sunt absente în leziunile SNC.

EXAMINAREA SENZORIALĂ

- *Gesturi minime: se întreabă pacientul dacă poate simţi atingerea uşoară şi temperatura unui obiect rece la nivelul fiecărei extremităţi. Se testează o dublă stimulare simultană, atingând uşor mâinile.*

De obicei, se testează sensibilitatea dureroasă (înţepare), la atingere, vibratorie, de poziţie a articulaţiei la nivelul fiecărui membru (Fig. 191-1 şi 191-2). Adesea, problemele specifice necesită evaluare mai profundă.

Pacienţii cu leziuni cerebrale pot prezenta anomalii ale „sensibilităţii discriminative“ cum ar fi capacitatea de a identifica doi stimuli aplicaţi simultan, capacitatea de a localiza cu exactitate stimulii, de a identifica doi stimuli plasaţi în apropiere unul de altul ca fiind separaţi (discriminare a două puncte), identificarea unui obiect doar prin atingerea şi manipularea lui (stereognozie) şi identificarea numerelor sau a literelor scrise pe suprafaţa pielii (grafiestezie).

EXAMINAREA COORDONĂRII ŞI A MERSULUI

- *Gesturi minime: se testează mişcările rapide, alternative, ale degetelor şi ale picioarelor şi manevra deget-nas. Se observă pacientul în timp ce merge de-a lungul unei linii drepte.*

Coordonarea este testată prin capacitatea pacientului de a duce cu exactitate indexul de la nas la degetul întins al examinatorului şi apoi de a-şi lăsa să

alunece călcâiul fiecărui picior pe membrul inferior contralateral, de la genunchi în jos, de-a lungul tibiei. De asemenea, pot fi utile teste adiționale (de exemplu, să deseneze obiecte în aer, să urmărească un deget în mișcare, să bată încet cu indexul pe extremitatea distală a policelui sau alternativ pe fiecare deget în parte. Trebuie observate capacitatea de a păstra poziția verticală stând cu picioarele apropiate și cu ochii închiși (testul Romberg), de a merge de-a lungul unei linii (mersul în tandem) și de a se întoarce.

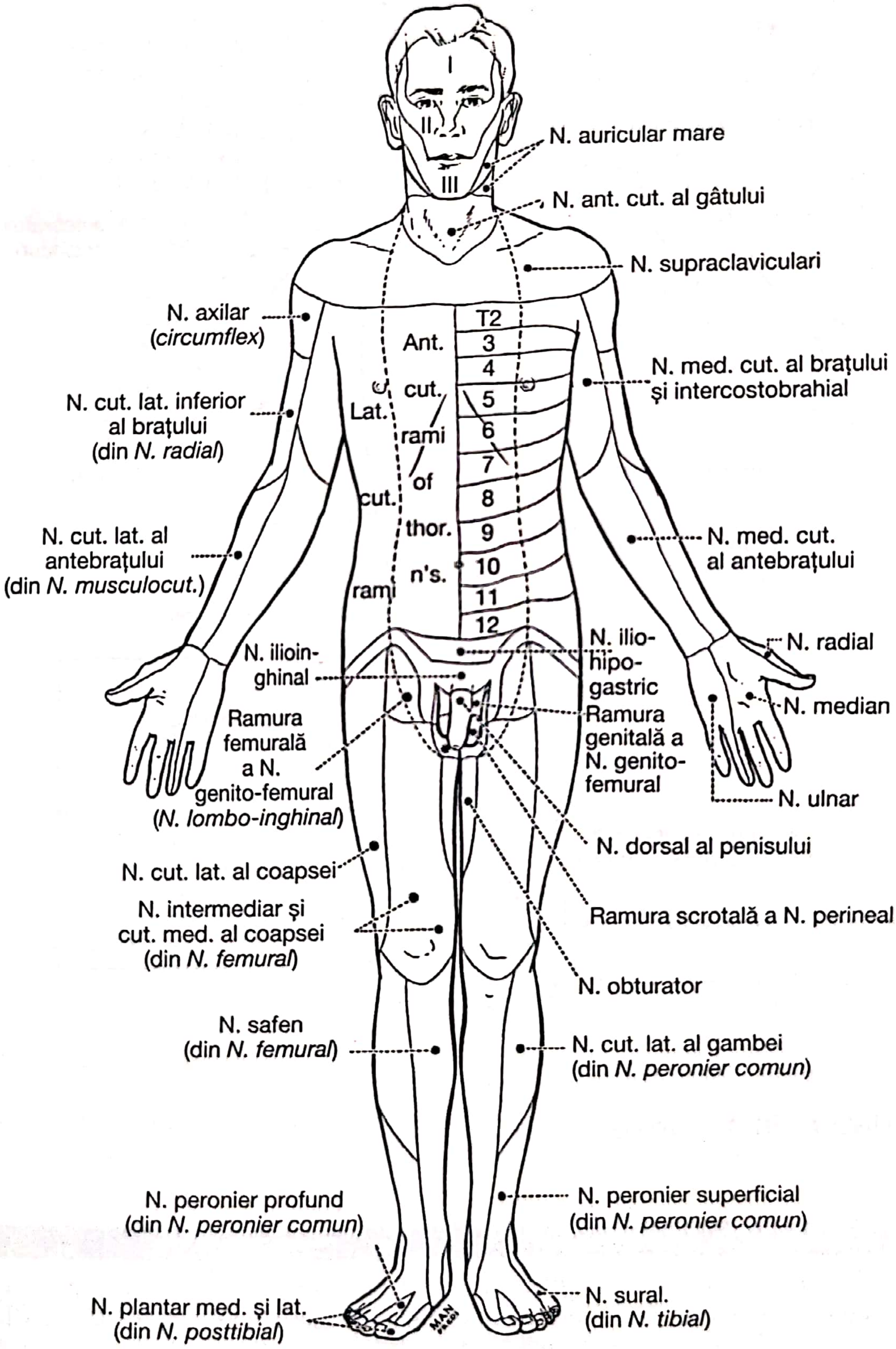


FIGURA 191-1 Distribuția cutanată a nervilor periferici. (Reprodus cu permisiune din W. Hamaker. B. Woodhall: *Peripheral Nerves Injuries*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)

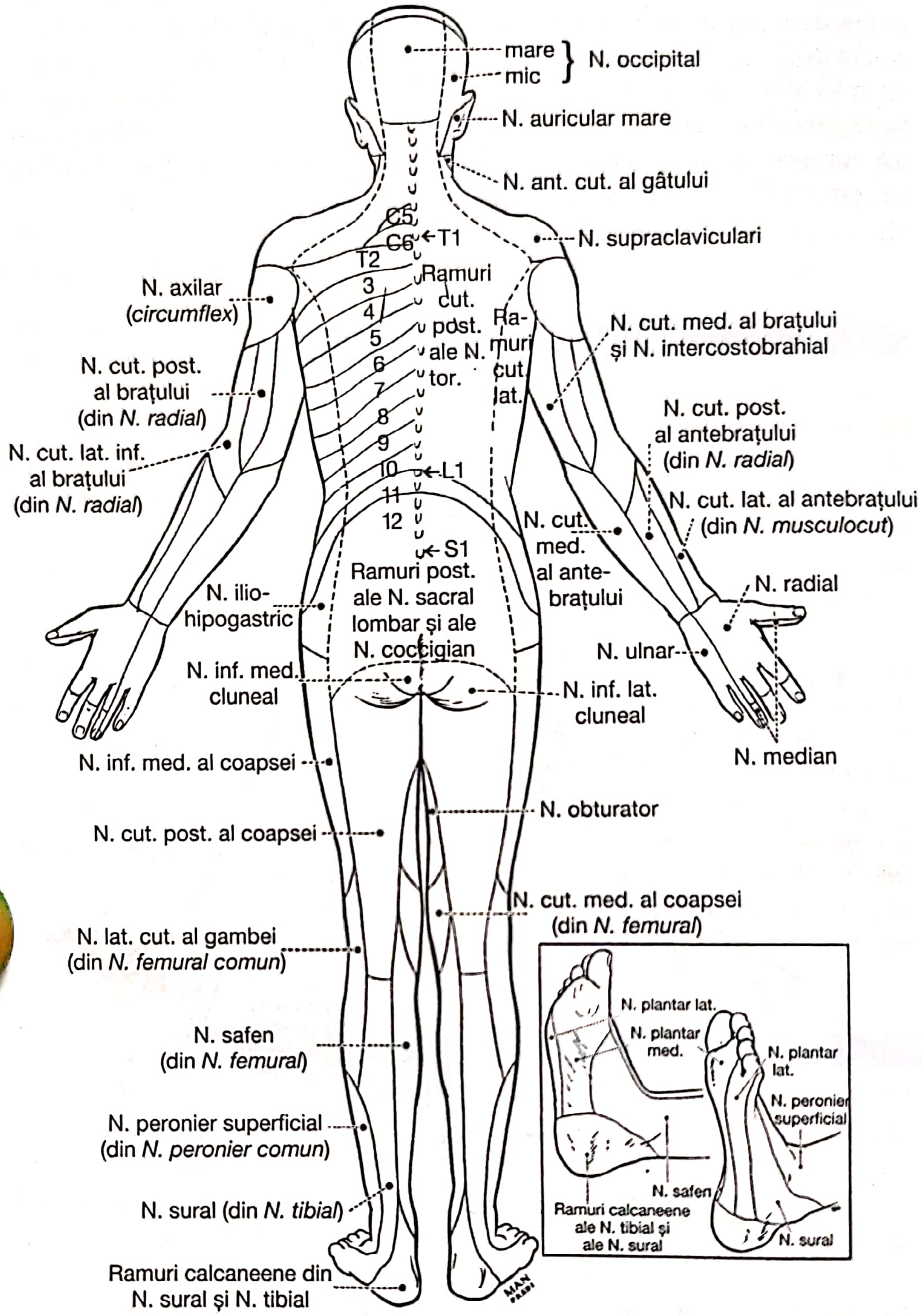


FIGURA 191-1 (Continuare)

DIAGNOSTICUL NEUROLOGIC

Datele clinice obținute din istoric și examinare sunt interpretate pentru a ajunge la o localizare anatomică ce explică cel mai bine simptomele (Tabelul 191-3 și pentru a selecta testele de laborator cele mai potrivite, care să definească fiziopatologia leziunilor anatomice.

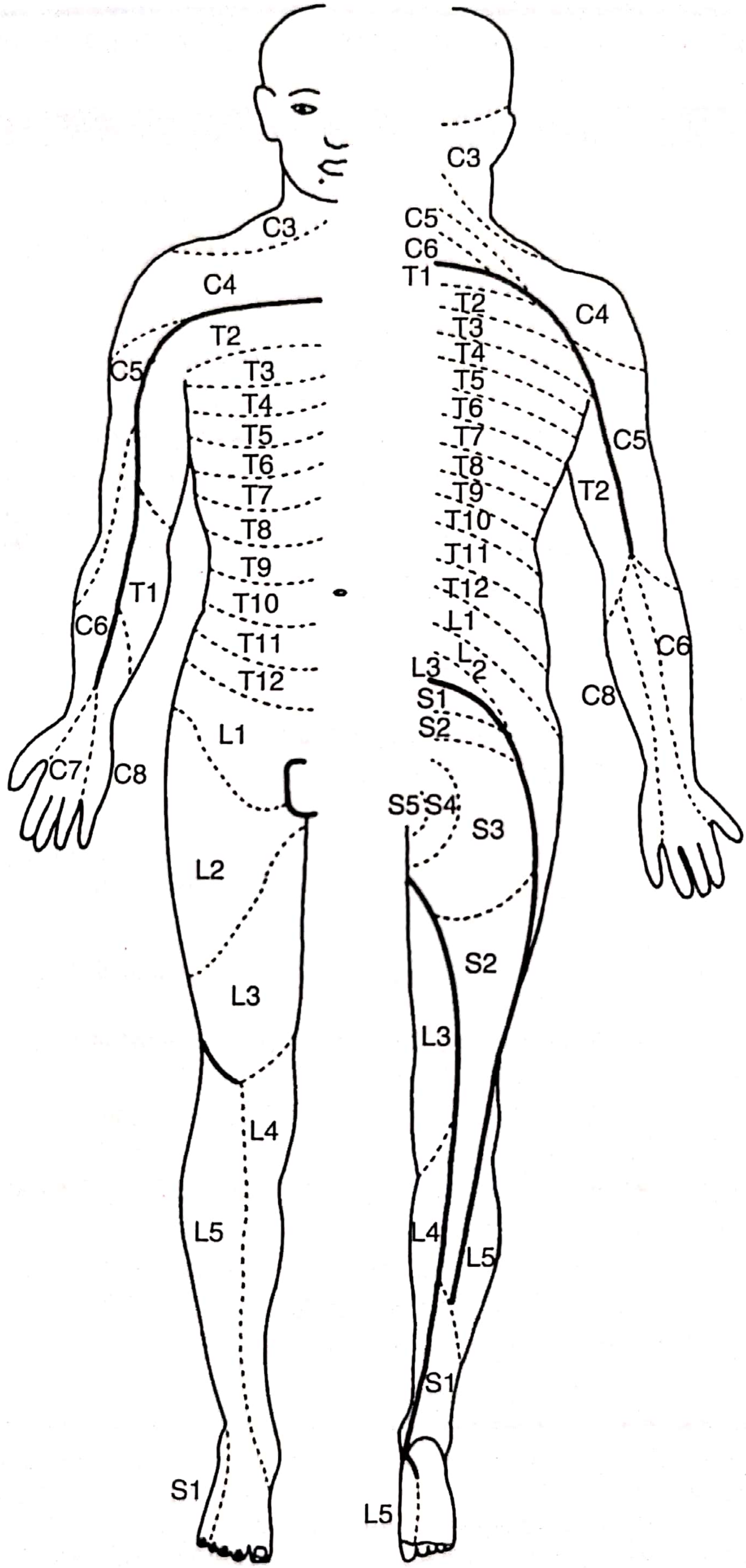


FIGURA 191-2 Distribuția rădăcinilor spinale senzoriale pe suprafața corpului (dermatoame). (După D. Sinclair: *Mechanisms of Cutaneous Sensation*. Oxford, UK, Oxford University Press, 1981, cu permisiune.)

TABELUL 191-3 ELEMENTE AJUTĂTOARE PENTRU LOCALIZAREA ANATOMICA ÎN SISTEMUL NERVOS

	Semne
Encefal	Status mintal anormal sau deteriorare cognitivă
	Convulsii
	Slăbiciune unilaterală[a] și anomalii senzoriale care afectează capul și membrele
	Anomalii ale câmpului vizual
	Anomalii de mișcare (de exemplu, necoordonare difuză, tremor, coree)
Trunchi cerebral	Anomalii izolate ale nervilor cranieni (unice sau multiple)
	Slăbiciune „încrucișată“[a] și anomalii senzoriale la nivelul capului și al membrelor (de exemplu, slăbiciune la nivelul părții drepte a feței și a membrelor inferioare și superioare stângi)
Măduva spinării	Sensibilitate sau durere la nivelul spatelui
	Slăbiciune[a] și anomalii senzoriale care nu afectează capul
	Semne mixte de afectare a neuronilor motori centrali și periferici
	Sensibilitate corespunzătoare unui nivel al măduvei spinării
	Disfuncție sfincteriană
Rădăcinile nervilor spinali	Durere care iradiază în membre
	Slăbiciune[b] sau anomalii senzoriale care urmăresc distribuția rădăcinilor nervoase (vezi Fig. 191-1 și Fig. 191-2)
	Abolirea reflexelor
Nerv periferic	Durere la nivelul jumătății sau al extremității distale a membrelor
	Slăbiciune[b] sau anomalii senzoriale ce urmăresc distribuția nervului (vezi Figurile 25-2 și 25-3)
	Distribuția pierderii senzoriale în „ciorap“ sau „mănușă“
	Abolirea reflexelor
Joncțiune neuromusculară	Slăbiciune bilaterală care include fața (ptoză, diplopie, disfagie) și porțiunea proximală a membrelor
	Slăbiciune musculară care se agravează la efort
	Sensibilitatea nu este afectată
Mușchi	Slăbiciune bilaterală proximală sau distală
	Sensibilitatea nu este afectată

[a] Slăbiciune asociată cu alte anomalii care se prezintă cu un pattern de „neuron motor central“, cum ar fi spasticitate, slăbiciunea extensorilor > flexorilor la nivelul extremității superioare și slăbiciunea flexorilor > extensorilor la nivelul extremității inferioare, hiperreflexie.
[b] Slăbiciune asociată cu alte anomalii care se prezintă cu un pattern de „neuron motor periferic“, cum ar fi flaciditate și hiporeflexie

Pentru mai multe informații, vezi Lowenstein D. H., Martin J. B., Hauser S. L.: Approsch to the Patient With Neurologic Disease, cap. 367, p. 3233, în HPIM-18.

CAPITOLUL 192
Neuroimagistica

Clinicianul care îngrijeşte pacienţii cu simptome neurologice este pus să aleagă dintr-un număr mare de tehnici imagistice. RMN-ul este mai sensibil decât CT pentru detectarea leziunilor care afectează sistemul nervos central (SNC), mai ales cele ale măduvei spinării, ale nervilor cranieni şi ale structurilor din fosa pasterioară. RM de difuziune, o secvenţă care detectează reducerea mişcării microscopice a apei, este tehnica cea mai sensibilă pentru detectarea accidentului vascular cerebral ischemic acut şi este de asemenea utilă pentru detectarea encefalitei, abceselor şi bolilor prionice. Totuşi, CT-ul poate fi rapid obţinut şi este larg disponibil, făcând din această investigaţie o alegere pragmatică pentru evaluarea iniţială a unui pacient cu suspiciune de accident vascular cerebral acut (în special dacă este cuplat Ct-angiografia sau CT de perfuzie), hemoragii şi leziuni intracraniene şi la nivelul măduvei spinării. CT-ul este, de asemenea, mai sensibil decât RMN-ul pentru vizualizarea detaliilor osoase fine şi este indicată în evaluare iniţială a hipoacuziei de conducere, cât şi a leziunilor care afectează baza şi calota craniului. Mielografia convenţională a fost înlocuită pe scară largă de către mielografia-CT şi RMN pentru diagnosticul afecţiunilor măduvei spinării şi ale canalului medular. Un număr din ce în ce mai mare de tehnici neuroradiologice intervenţionale sunt disponibile, incluzând embolizarea, coiling-ul şi stentarea structurilor vasculare, ca şi intervenţiile asupra coloanei vertebrale cum ar fi discografia, injectarea selectivă a unei rădăcini nervoase şi injectarea epidurală. Angiografia convenţională este rezervată în prezent pacienţilor la care este necesară pentru diagnostic observarea în detaliu a vaselor mici sau în cazul cărora sunt planificate terapii intervenţionale. Recomandări pentru selecţia iniţială a testelor neuroimagistice sunt prezentate în Tabelul 192-1.

TABELUL 192-1 GHID PENTRU UTILIZAREA CT-ULUI, A ULTRASONOGRAFIEI ŞI A RMN-ULUI

Afecţiune	Tehnica recomandată
Hemoragie	
Acută parenchimatoasă	CT, RMN
Subacută/cronică	RMN
Subarahnoidian	CT, CTA, puncţie lombară → angiografie
Anevrism	Angiografie > CTA, RMN-A
Infarct ischemic	
Infarct hemoragic	CT sau RMN
Infarct non-hemoragic	RMN > CT, CTA, angiografie
Disecţia de arteră carotidă sau vertebrală	RMN/RMN-A
Insuficienţă vertebro-bazilară	CTA, RMN/RMN-A
Stenoza arterei carotide	CTA > ultrasonografie Doppler, RMN-A

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 192-1 GHID PENTRU UTILIZAREA CT-ULUI, A ULTRASONOGRAFIEI ȘI A RMN-ULUI (CONTINUARE)

Afecțiune	Tehnica recomandată
Suspiciunea unei leziuni cu efect de masă	
Neoplasm, primar sau metastatic	RMN + contrast
Infecție/abces	RMN + contrast
Imunosupresie asociată cu simptome de focar	RMN + contrast
Malformații vasculare	RMN ± angiografie
Afecțiuni ale substanței albe	RMN
Boala demielinizantă	RMN ± contrast
Demență	RMN > CT
Traumatisme	
Traumatisme acute	CT (fără contrast)
Leziuni de forfecare/ hemoragii cronice	RMN + ecografie
Cefalee/migrenă	CT(fără contrast)/RMN
Convulsii	
Unică, fără deficit neurologic focal	CT (?) ca screening ± contrast
Crize complexe parțiale/refractare	RMN în secvența T2W coronal
Neuropatie cranială	RMN cu contrast
Boală meningeală	RMN cu contrast
Coloana vertebrală	
Durere dorsală inferioară	
Fără deficit neurologic	RMN sau CT după 4 săptămâni
Cu deficite focale	RMN > CT
Stenoză spinală	RMN sau CT
Spondiloză cervicală	RMN sau mielografie CT
Infecție	RMN + contrast, CT
Mielopatie	RMN + contrast
Malformație arterio-venoasă	RMN, angiografie

Abrevieri: CT, tomografie computerizată; CTA, angiografie CT; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică; RMN-A, angiografie RMN; T2W, ponderație T2.

Pentru mai multe informații, vezi Dillon W. P.: Neuroimaging in Neurologic Disorders, cap. 368, p. 3240, în HPIM-18.

CAPITOLUL 193
Convulsiile și epilepsia

Convulsia reprezintă un eveniment paroxistic, cauzat de o activitate neuronală anormală, excesivă sau sincronă la nivelul sistemului nervos central (SNC). *Epilepsia* este caracterizată prin convulsii *recurente*, din cauza unui proces subiacent cronic.

ABORDAREA PACIENTULUI **Convulsiile**

Clasificarea convulsiilor: determinarea tipului de criză convulsivă este esențială pentru stabilirea unui diagnostic corect, pentru tratament și pentru prognostic (Tabel 193-1). Convulsiile sunt focale (parțiale) sau generalizate. *Convulsiile parțiale* sunt acele crize în care activitatea este restrânsă la o singură emisferă cerebrală, iar *convulsiile generalizate* implică simultan regiuni difuze din ambele emisfere cerebrale. Convulsiile parțiale pot fi descrise cu sau fără caracteristici discognitive în funcție de prezența afectării cognitive.

Convulsiile generalizate pot apărea ca boală primară sau ca rezultat al generalizării secundare a unei convulsii parțiale. *Convulsiile tonico-clonice* (grand mal) determină pierderea bruscă a stării de conștiență, a controlului postural, și contracția tonică a mușchilor, producând încleștarea dinților și rigiditate în extensie (faza tonică), urmate de convulsii musculare ritmice (faza clonică). În timpul crizei, pot apărea mușcarea limbii și incontinența. Pacienții își recapăta gradat starea de conștientă pe parcursul câtorva minute sau ore. Confuzia și cefaleea sunt frecvente în perioada postictală. *Absențele* (petit mal) se caracterizează prin pierderea stării de conștiență, brusc și de scurtă durată, fără pierderea controlului postural. Criza durează de obicei doar 5-10 secunde, dar poate apărea de mai multe ori pe zi. Semne motorii subtile sunt frecvente, dar automatismele complexe și activitatea clonică sunt rar întâlnite. Alte tipuri de convulsii generalizate includ: convulsiile tonice, atonice și miocloniile.

Etiologie: tipul de convulsie și vârsta pacientului oferă indicii importante pentru etiologie (Tabel 193-2)

EVALUAREA CLINICĂ

Anamneza amănunțită este esențială, deoarece, în multe cazuri, diagnosticul de criză convulsivă este bazat exclusiv pe elemente clinice. Diagnosticul diferențial (Tabel 193-3) include sincopa și convulsiile psihogene („pseudoconvulsii“). Examenul fizic general include căutarea semnelor de infecție, traumatism, toxice, boli sistemice, anomalii neurocutanate și boli vasculare. Anumite medicamente scad pragul convulsivant (Tabel 193-4). Asimetria la examenul neurologic sugerează tumoră cerebral, accident vascular cerebral, traumatism sau alte leziuni focale. Un algoritm de abordare este redat în Fig. 193-1.

TESTELE DE LABORATOR

Testele sanguine de rutină sunt indicate pentru a identifica etiologiile metabolice mai frecvente ale crizelor convulsive, cum ar fi dezechilibrele electrolitice, ale glucozei, ale calciului sau ale magneziului, precum și boli renale sau

TABELUL 193-1 CLASIFICAREA CRIZELOR CONVULSIVE

1. **Convulsii parțiale**
   (Pot fi descrise în continuare ca având caracteristici motorii, senzoriale, vegetative, cognitive etc.)
2. **Convulsii generalizate**
   a. Absențe
      Tipice
      Atipice
   b. Tonico-clonice
   c. Clonice
   d. Tonice
   e. Atonice
   f. Mioclonice
3. **Pot fi focale, generalizate sau neclasificate**
   Spasme epileptice

hepatice. Ar trebui de asemenea realizate teste pentru a identifica prezența toxinelor în sânge sau urină, mai ales dacă nu a fost identificat un factor precipitant cert. Este indicată o puncție lombară dacă există suspiciunea de infecție SNC, de exemplu meningită sau encefalită, și este obligatorie la toți pacienții infectați cu HIV, chiar în lipsa simptomelor sau a semnelor care sugerează infecția.

ELECTROENCEFALOGRAFIA (EEG)

Toții pacienții care au o posibilă boală convulsivantă ar trebui evaluați cu o EEG cât mai curând posibil, cu măsurarea activității electrice a creierului cu ajutorul electrozilor plasați pe scalp. Prezența *activității convulsive encefalografice* în timpul crizei evidente clinic– de exemplu, activitate anormală, repetitivă, ritmică cu debut și sfârșit rapid – stabilește cu certitudine diagnosticul.Totuși, absența electroencefalografică a activității convulsive nu exclude o boală convulsivantă. EEG-ul este întotdeauna anormal în timpul crizelor tonico-clonice generalizate. Monitorizarea continuă EEG pe o perioadă mai lungă poate fi necesară pentru captarea semnelor electrofiziologice anormale. EEG-ul poate arăta descărcări anormale în perioadele interictale care susțin diagnosticul de epilepsie și care sunt utile pentru clasificarea afecțiunilor convulsivante, alegerea medicației adecvate și determinarea prognosticului.

IMAGISTICA CEREBRALĂ

Toți pacienții la care crizele convulsive apar fără o explicație ar trebui să efectueze o examinare imagistică (RMN sau CT) pentru a determina dacă există o anomalie structurală subiacentă; singura potențială excepție de la această regulă este reprezentată de copiii care prezintă un istoric clar și o examinare sugestivă pentru boli convulsive generalizate, benigne, cum ar fi absențele epileptice. Utilizarea metodelor mai noi de RMN a crescut sensibilitatea pentru detectarea anomaliilor de arhitectură corticală, incluzând atrofia hipocampului asociată cu scleroza lobului temporal medial, precum și anomalii ale migrării neuronale corticale.

TABELUL 193-2 CAUZELE CONVULSIILOR

Nou-născuți (< 1 lună)	Hipoxia și ischemia perinatală Hemoragia intracraniană și traumatismele Infecții acute ale SNC Dezechilibre metabolice (hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagneziemia, deficitul de piridoxină) Abstinența la droguri Anomalii de dezvoltare Boli genetice
Sugari și copii (> 1 lună și < 12 ani)	Convulsiile febrile Bolile genetice (metabolice, degenerative, sindroame epileptice primare) Infecții ale SNC Anomalii de dezvoltare Traumatisme Idiopatice
Adolescenți (12-18 ani)	Traumatisme Boli genetice Infecții Tumori cerebrale Utilizarea de droguri ilicite Idiopatice
Adulți tineri (18-35 de ani)	Traumatisme Sevraj alcoolic Utilizarea de droguri ilicite Tumori cerebrale Idiopatice
Adulți vârstnici (> 35 de ani)	Boli cerebrovasculare Tumori cerebrale Sevraj alcoolic Dezechilibre metabolice (uremie, insuficiență hepatică, tulburări electrolitice, hipoglicemie, hiperglicemie) Boala Alzheimer și alte boli degenerative ale SNC Idiopatice

Abrevieri: SNC, sistem nervos central

TABELUL 193-3 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CRIZELOR CONVULSIVE

Sincopa	Atac ischiemic tranzitor (AIT)
Sincopa vaso-vagală	AIT al arterei bazilare
Aritmie cardiacă	Tulburări de somn
Valvulopatie cardiacă	Narcolepsia/cataplexia
Insuficiență cardiacă	Miocloniile de somn benigne
Hipotensiune arterial ortostatică	Tulburări de mișcare
Afecțiuni psihologice	Ticuri
Convulsii psihogene	Mioclonii nonepileptice
Hiperventilație	Coreoatetoză paroxistică
Atac de panică	Aspecte speciale la copii
Tulburări metabolice	Spasmul hohotului de plâns
Blackout-uri alcoolice	Migrenă cu durere abdominală recurentă și vărsături ciclice
Delirium tremens	Vertij paroxistic benign
Hipoglicemie	Apnee
Hipoxie	Spaime nocturne
Droguri psihoactive (de exemplu, halucinogene)	Somnambulism
Migrenă	
Migrenă confuzională	
Migrenă bazilară	

TRATAMENT **Convulsiile și epilepsia**

- Tratamentul acut al convulsiilor
  - Pacientul trebuie plasat pe o parte pentru a evita aspirația.
  - Nu se introduc obiecte, de tipul apăsătorului de limbă de exemplu, între dinții încleștați.
  - Se administrează oxigen pe mască.
  - Tulburările metabolice reversibile (de exemplu, hipoglicemia, hiponatremia, hipocalcemia, sevrajul la droguri sau alcool) trebuie corectate prompt.
  - Tratamentul pentru status epilepticus este prezentat în Cap. 23.
- Tratamentul pe termen lung include terapia afecțiunilor subiacente, evitarea factorilor precipitanți, terapia profilactică cu medicamente antiepileptice sau intervenție chirurgicală, abordând diferite aspecte psihologice și sociale.
- Alegerea medicamentelor antiepileptice depinde de o mulțime de factori, cum ar fi: tipul de convulsie, schema de administrare și potențialele efecte adverse (Tabelele 193-5 și 193-6).

TABELUL 193-4 MEDICAMENTE ȘI ALTE SUBSTANȚE CE POT CAUZA CONVULSII

Agenți alchilanți (de exemplu, busulfan, clorambucil)	Psihotrope
Antimalarice (clorochină, meflochină)	Antidepresive
Antimicrobiene/ antivirale	Antipsihotice
β-lactamine și compușii înrudiți	Litiu
Chinolone	Agenții de contrast radiologici
Aciclovir	Teofilina
Izoniazidă	Sevrajul la medicamente sedativ-hipnotice
Ganciclovir	Alcool
Anestezice și analgezice	Barbiturice (cu acțiune scurtă)
Meperidină	Benzodiazepine (cu acțiune scurtă)
Tramadol	Abuzul de droguri
Anestezice locale	Amfetamină
Suplimente dietetice	Cocaină
Ephedra (ma huang)	Fenciclidină
Gingko	Metilfenidat
Medicamente imunomodulatorii	Flumazenil[a]
Ciclosporină	
Muromonab-(CD3)	
Tacrolimus	
Interferoni	

[a] La pacienții dependenți de benzodiazepine.

- Scopul tratamentului este oprirea completă a convulsiilor fără efecte adverse, utilizând un singur medicament (monoterapie) şi o schemă de administrare uşor de folosit de către pacient.
  - Dacă este ineficientă, doza de medicament trebuie crescută până la doza maximum tolerată, având la bază mai degrabă răspunsul clinic decât nivelul seric.
  - Dacă nici în acest caz nu se obţin rezultate pozitive, trebuie asociat un al doilea medicament, iar când se obţine controlul, primul medicament este redus treptat. Unii pacienţi au nevoie de două sau mai multe medicamente, deşi scopul trebuie să fie monoterapia.
  - Pacienţii cu anumite sindroame epileptice (de exemplu, epilepsia de lob temporal) sunt adeseori rezistenţi la tratamentul medicamentos şi, de aceea, se poate exciza chirurgical focarul epileptic.

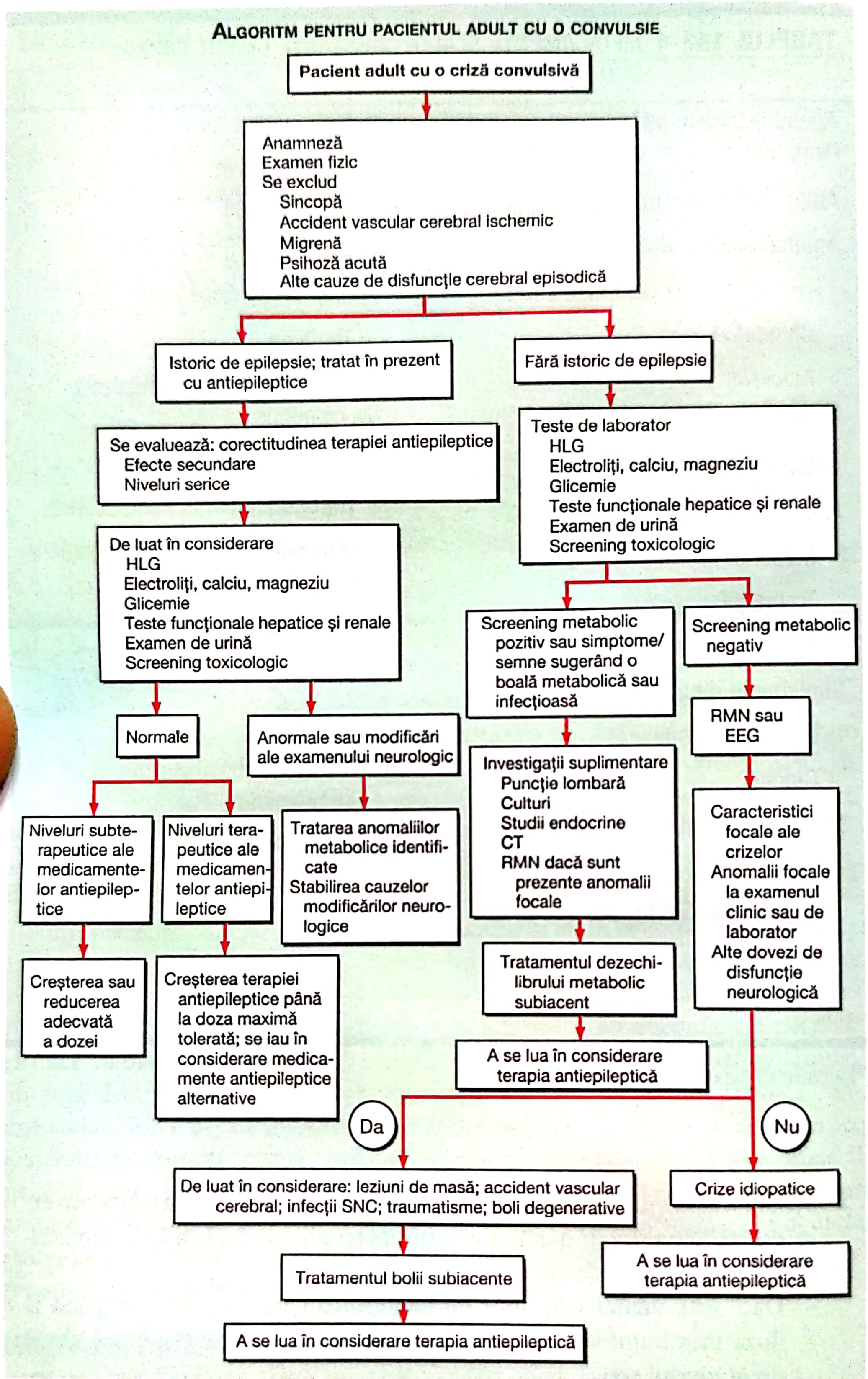


FIGURA 193-1 Evaluarea unui pacient adult cu o criză convulsivă. CT, tomografie computerizată; EEG, encefalogramă; HLG, hemoleucogramă; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică; SNC, sistem nervos central.

TABELUL 193-5 DOZELE ȘI EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE FOLOSITE FRECVENT

						Efecte adverse		
Nume generic	Denumire comercială	Indicații principale	Dozele obișnuite; intervalele de administrare	Timp de înjumătățire	Interval terapeutic	Neurologice	Sistemice	Interacțiuni medicamentoase
Fenitoina (difenilhidantoina)	Dilantin	Tonico-clonice Debut focal	300-400 mg/zi (3-6 mg/kgcorp la adult, 4-8mg/kgcorp la copil); în fiecare zi, de 2 ori/zi	24 de ore (variații mari, dependent de doză)	10-20 μg/mL	Amețeli Diplopie	Hiperplazie gingivală Limfadenopatie	Niveluri crescute de izoniazidă, sulfonamide, fluoxetină
						Ataxie Necoordonare	Hirsutism Osteomalacie	Niveluri scăzute de medicamente inductoare enzimatice[a]
						Confuzie	Înăsprirea feței Rash cutanat	Metabolismul folaților alterat
Carbamazepina	Tegretol[b]	Tonico-clonice	600-1 800 mg/zi (15-35 mg/kg corp la copil); de 2-4 ori/zi	10-17 ore	6-12 μg/ml	Ataxie	Anemie aplastică	Niveluri scăzute de medicamentele inductoare enzimatice[a]
	Carbatrol	Debut focal				Amețeli Diplopie	Leucopenie Iritație gastrointestinală	Niveluri crescute de eritromicină, propoxifen, izoniazidă, cimetidină, fluoxetină
						Vertij	Hepatotoxicitate Hiponatriemie	

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 193-5 DOZELE ȘI EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE FOLOSITE FRECVENT (CONTINUARE)

Nume generic	Denumire comercială	Indicații principale	Dozele obișnuite; intervalele de administrare	Timp de înjumătățire	Interval terapeutic	Efecte adverse		Interacțiuni medicamentoase
						Neurologice	Sistemice	
Acidul valproic	Depakene	Tonico-clonice	750-2 000 mg/zi (20-60 mg/kg corp); de 2-4 ori/zi	15 ore	50-125 μg/mL	Ataxie	Hepatotoxicitate	Niveluri scăzute de medicamente inductoare enzimatice[a]
	Depakote[b]	Absențe				Sedare	Trombocitopenie	
		Absențe atipice				Tremor	Iritație gastrointestinală	
		Mioclonice					Creștere ponderală	
		Debut focal					Alopecie tranzitorie	
		Atonice					Hiperamoniemie	
Lamotrigina	Lamictal[b]	Debut focal	150-500 mg/zi; de 2 ori/zi	25 de ore	Nu este stabilit	Amețeală	Rash cutanat	Niveluri scăzute de medicamentele inductoare enzimatice[a] și contraceptive orale
		Tonico-clonice		14 ore (cu inductori enzimatici), 59 de ore (cu acid valproic)		Diplopie	Sindromul Stevens-Johnson	
		Absențe atipice				Sedare		
		Mioclonice				Ataxie		Niveluri crescute de acidul valproic
		Sindrom Lennox-Gastaut				Cefalee		

Etosuximida	Zarontin	Absențe	750-1 250mg/zi (20-40 mg/kg corp); în fiecare zi, de 2 ori /zi	60 de ore la adult 30 de ore la copil	40-100 μg/mL	Ataxie	Iritație gastrointestinală	Niveluri scăzute de medicamentele inductoare enzimatice[a]
						Letargie	Rash cutanat	
						Cefalee	Supresia măduvei hematopoietice	Niveluri crescute de acidul valproic
Gabapentina	Neurontin	Debut focal	900-2 400mg/zi; de 3-4 ori/zi	5-9 ore	Nu este stabilit	Sedare	Iritație gastrointestinală	Nu sunt cunoscute interacțiuni importante
						Amețeală	Creștere ponderală	
						Ataxie	Edeme	
						Fatigabilitate		
Topiramat	Topamax	Debut focal	200-400 mg/zi; de 2 ori/zi	20-30 ore	Nu este stabilit	Încetinire psihomotorie	Calculi renali (a se evita utilizarea împreună cu alți inhibitori ai anhidrazei carbonice)	Niveluri scăzute de medicamentele inductoare enzimatice[a]
		Tonico-clonice				Sedare		
		Sindromul Lennox-Gastaut				Afectarea vorbirii și a limbajului	Glaucom	
						Fatigabilitate	Pierdere ponderală	
						Parestezii	Hipohidroză	

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 193-5 DOZELE ȘI EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE FOLOSITE FRECVENT (CONTINUARE)

Nume generic	Denumire comercială	Indicații principale	Dozele obișnuite; intervalele de administrare	Timp de înjumătățire	Interval terapeutic	Efecte adverse: Neurologice	Efecte adverse: Sistemice	Interacțiuni medicamentoase
Tiagabina	Gabitril	Debut focal	32-56 mg/zi; de 2-4 ori/zi	7-9 ore	Nu este stabilit	Confuzie	Iritație gastrointestinală	Niveluri scăzute de medicamentele inductoare enzimatice[a]
						Sedare		
						Depresie		
						Amețeala		
						Afectarea vorbirii și limbajului		
						Parestezii		
						Psihoză		
Fenobarbital	Luminal	Tonico-clonice	60-180 mg/zi; zilnic	90 de ore (70 de ore la copii)	10-40 µg/ml	Sedare	Rash cutanat	Niveluri crescute de către acidul valproic, fenitoina
		Debut focal				Ataxie		
						Confuzie		
						Amețeală		
						Scăderea libidoului		
						Depresie		

Primidona	Mysoline	Tonico-clonice	750-1 000 mg/zi; de 2-3 ori pe zi	Primidona, 8-15 ore	Primidona, 4-12 µg/mL	Aceleași ca la fenobarbital		Niveluri crescute de către acidul valproic, fenitoina
		Debut focal						
				Fenobarbital 90 de ore	Fenobarbital, 10-40 µg/mL			
Clonazepam	Klonopin	Absențe	1-12 mg/zi; zilnic, de 3 ori/zi	24-48 de ore	10-70 ng/mL	Ataxie	Anorexie	Niveluri scăzute de către medicamentele inductoare enzimatice[a]
		Absențe atipice				Sedare		
		Mioclonice				Letargie		
Felbamat	Felbatol	Debut focal	2 400-3 600 mg/zi; de 3-4 ori/zi	16-22 de ore	Nu este stabilit	Insomnie	Anemie aplastică	Crește nivelurile fenitoinei, ale acidului valproic, ale metaboliților activi ai carbamazepinei
		Sindrom Lennox-Gastaut				Amețeală	Insuficiență hepatică	
						Sedare	Pierdere ponderală	
		Tonic-clonic				Cefalee	Iritație gastrointestinală	
Levetiracetam	Keppra[b]	Debut focal	1 000-3 000 mg/zi; de 1-2 ori/zi	6-8 ore	Nu este stabilit	Sedare	Anemie	Nu sunt cunoscute interacțiuni semnificative
						Fatigabilitate	Leucopenie	
						Necoordonare		
						Psihoză		

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 193-5 DOZELE ȘI EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE FOLOSITE FRECVENT (CONTINUARE)

Nume generic	Denumire comercială	Indicații principale	Dozele obișnuite; intervalele de administrare	Timp de înjumătățire	Interval terapeutic	Efecte adverse		Interacțiuni medicamentoase
						Neurologice	Sistemice	
Zonisamid	Zonegran	Debut focal	200-400 mg/zi; zilnic, de 2 ori/ zi	50-68 de ore	Nu este stabilit	Sedare	Anorexie	Niveluri scăzute de către medicamentele inductoare enzimatice[a]
		Tonico-clonice				Amețeală	Calculi renali	
						Confuzie	Hipohidroza	
						Cefalee		
						Psihoză		
Oxcarbazepina	Trileptal	Debut focal	900-2 400 mg/ zi (30-45 mg/kg corp, la copil); de 2 ori/zi	10-17 ore (pentru metabolitul activ)	Nu este stabilit	Fatigabilitate	Vezi carbamazepina	Niveluri scăzute de către medicamentele inductoare enzimatice[a]
		Tonico-clonice				Ataxie		
						Amețeală		Poate crește nivelul fenitoinei
						Diplopie		
						Vertij		
						Cefalee		

Lacosamid	Vimpat	Debut focal	200-400 mg/zi; de 2 ori pe zi	13 ore	Nu este stabilit	Amețeală Ataxie Diplopie Vertij	Iritație gastrointestinală Conducere cardiacă (prelungirea intervalului PR)	Niveluri scăzute de către medicamentele inductoare enzimatice[a]
Rufinamid	Banzel	Sindrom Lennox-Gastaut	3 200 mg/zi (45 mg/kg corp la copil); de 2 ori pe zi	6-10 ore	Nu este stabilit	Sedare Oboseală Amețeală Ataxie Cefalee Diplopie	Iritație gastrointestinală Leucopenie Conducere cardiacă (prelungirea intervalului PR)	Niveluri scăzute de către medicamentele inductoare enzimatice[a] Niveluri crescute de către acidul valproic Poate crește nivelul fenitoinei

[a] Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital.
[b] Este disponibil produsul cu eliberare prelungită.

TABELUL 193-6 SELECȚIA MEDICAȚIEI ANTIEPILEPTICE

Generalizate-debut Tonico-clonice	Parțiale	Absențe tipice	Absențe atipice, mioclonice, atonice
Medicamente de primă linie			
Acid valproic	Lamotrigină	Acid valproic	Acid valproic
Lamotrigină	Carbamazepină	Etosuximid	Lamotrigină
Topiramat	Oxcarbazepină		Topiramat
	Fenitoină		
	Levetiracetam		
Medicamente alternative			
Zonisamidă[a]	Topiramat	Lamotrigină	Clonazepam
Fenitoină	Zonisamidă[a]	Clonazepam	Felbamat
Carbamazepină	Acid valproic		
Oxcarbazepină	Tiagabină[a]		
Fenobarbital	Gabapentină[a]		
Primidonă	Lacosamid[a]		
Felbamat	Fenobarbital		
	Primidonă		
	Felbamat		

[a] Ca terapie adjuvantă.

Pentru mai multe informații, vezi Lowenstein D. H.: Seizures and Epilepsy, cap. 369, p. 3251, în HPIM-18.

CAPITOLUL 194

Demența

Demența

Demența este definită ca o deteriorare dobândită a abilităților cognitive, care duce la afectarea performanțelor în desfășurarea activităților zilnice. Memoria este abilitatea cognitivă cel mai frecvent afectată în demență; 10% dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani și 20-40% dintre indivizii peste 85 de ani prezintă pierderea memoriei clinic identificabilă. Sunt afectate și alte abilități mintale în demență; acestea includ vorbirea, abilitatea vizuo-spațială, efectuarea calculelor matematice, gândirea și rezolvarea unei probleme. Deficitul neuropsihiatric și social apare, de asemenea, în multe sindroame demențiale, ducând la depresie, retragere în sine, halucinații, delir, agitație, insomnie și dezinhibiție. Demența este cronică și progresivă, dar unele boli demențiale sunt statice și nemodificate, iar altele fluctuează dramatic de la o zi la alta.

Diagnostic

Mini-examinarea statusului mintal (MMSE) este un test de screening util pentru diagnosticul demenţei (Tabel 191-1). Un scor < 24 de puncte (din 30) indică necesitatea unei examinări mai detaliate cognitive şi fizice. La unii pacienţi cu tulburări cognitive timpurii, MMSE poate fi normală, fiind necesare teste neurofiziologice mult mai detaliate.

ABORDAREA PACIENTULUI **Demenţa**

Diagnostic diferenţial: demenţa are multe cauze (Tabel 194-1). Excluderea etiologiilor tratabile este esenţială; cele mai frecvente diagnostice potenţial reversibile sunt: depresia, hidrocefalia şi dependenţa de alcool. Demenţa degenerativă majoră poate fi deosebită prin simptome, semne şi caracteristici neuroimagistice (Tabel 194-2).

Anamneza: un debut acut al confuziei poate reprezenta delir şi ar trebui să îndrepte anamneza către căutarea unor semne de intoxicaţie, infecţie sau disfuncţii metabolice (Cap. 17). O persoana în vârstă cu pierdere de memorie progresivă şi lentă de-a lungul mai multor ani este probabil să sufere de boala Alzheimer (BA). O modificare a personalităţii, dezinhibiţie şi luarea în greutare sau obsesia pentru mâncare sugerează demenţa fronto-temporală (DFT), nu BA. DFT este sugerată, de asemenea, de elemente ca apatie, pierderea funcţiei executive sau anomalii progresive ale vorbirii, sau de o relativă cruţare a memoriei sau a orientării în spaţiu. Diagnosticul de demenţă cu corpi Lewy (DCL) este sugerat de prezenţa precoce a halucinaţiilor vizuale, parkinsonism, tendinţă de delir, sensibilitate la medicaţia psihoactivă, tulburare de comportament în somnul REM (RBD, pierderea intermitentă a atoniei din somnul REM asociată cu o stare ca de vis).

Un istoric de accident vascular cerebral sugerează demenţa vasculară, care este, de asemenea, întâlnită frecvent în hipertensiunea arterială, fibrilaţia atrială, boala vasculară periferică şi diabetul zaharat. Progresia rapidă a demenţei asociată cu mioclonii sugerează o boală prionică, de exemplu boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ). Tulburări ale mersului sunt frecvent asociate cu demenţa vasculară, boala Parkinson (BP), DCL sau hidrocefalia cu presiune normală (HPN). Multipli parteneri sexuali sau utilizarea drogurilor intravenoase ar trebui să îndrepte investigaţia către o posibilă infecţie a SNC, în special infecţia cu HIV sau sifilis. Un istoric de traumatisme craniene ar putea indica un hematom subdural cronic, demenţa pugilistului sau hidrocefalie cu presiune normală. Alcoolismul ar putea sugera malnutriţie sau deficit de tiamină. Un istoric de intervenţie chirurgicală gastrică ce a dus la pierderea factorului intrinsec poate sugera un deficit de vitamină B_{12}. Revizuirea atentă a medicamentelor luate de către pacient, în special sedativele sau tranchilizantele, ar putea ridica ipoteza unei intoxicaţii medicamentoase cronice. Un istoric familial pozitiv de demenţă apare în cazul bolii Huntington şi în formele familiale de boală Alzheimer, DFT, DCL sau în bolile prionice. Insomnia sau pierderea în greutate apar frecvent în depresia asociată cu tulburări cognitive, care poate fi cauzată de moartea recentă a unei persoane dragi.

Examen fizic: este esenţial să se demonstreze prezenţa demenţei; trebuie urmărite şi alte semne de implicare a sistemului nervos şi trebuie căutate indicii care ar putea sugera o boală sistemică ce ar putea fi responsabilă de tulburarea cognitivă. BA nu afectează sistemul motor decât târziu în cursul

TABELUL 194-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL DEMENȚEI

Cele mai frecvente cauze de demență	
Boala Alzheimer	Alcoolism[a]
Demența vasculară	Boala Parkinson
Multi-infarct	Intoxicație cu medicamente sau droguri[a]
Boala difuză a substanței albe (Binswanger)	
Cauze mai puțin frecvente de demență	
Deficite vitaminice	Afecțiuni toxice
Tiamina (B_1): encefalopatia Wernicke[a]	Intoxicația cu droguri, medicamente și narcotice[a]
B_{12} (degenerescența combinată subacută)[a]	Intoxicația cu metale grele[a]
Acidul nicotinic (pelagra)[a]	Demența de dializă (aluminiu)
Insuficiențe endocrine și de alte organe	Toxine organice
Hipotiroidism[a]	Psihiatrice
Insuficiența adrenergică și sindromul Cushing[a]	Depresia (pseudodemența)[a]
Hipo- și hiperparatiroidismul[a]	Schizofrenia[a]
Insuficiența renală[a]	Reacții de conversie[a]
Insuficiența hepatică[a]	Boli degenerative
Insuficiența pulmonară[a]	Boala Huntington
Infecții cronice	Demența cu corpi Lewy
HIV	Paralizia supranucleară progresivă
Neurosifilis[a]	Degenerare multisistemică
Papovavirus (virusul JC) (leucoencefalopatia multifocală progresivă)	Ataxiile ereditare (unele forme)
Tuberculoase, fungice și cu protozoare[a]	Boala neuronului motor [scleroza laterală amiotrofică (SLA); unele forme]
Boala Whipple[a]	Demența fronto-temporală
Traumatisme craniene și distrugere cerebrală difuză	Degenerescența corticobazală
Demența pugilistului	Scleroza multiplă
Hematom subdural cronic[a]	Sindromul Down al adulților cu boală Alzheimer
Postanoxice	Complexul lui Guam (SLA, boală Parkinson, demență)
Postencefalite	Boli prionice (boala Creutzfeldt-Jakob și boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
Hidrocefalie cu presiune normală[a]	Diverse
Neoplasmele	Sarcoidoza[a]
Tumori cerebrale primare[a]	Vasculitele[a]
	CADASIL etc.
	Porfiria acută intermitentă[a]

TABELUL 194-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL DEMENȚEI (CONTINUARE)

Cauze mai puțin frecvente de demență	
Tumori cerebrale metastatice[a]	Crize nonconvulsive recurente[a]
Encefalita limbică paraneoplazică	Tulburări adiționale la copii sau adolescenți
	Neurodegenerescența asociată cu pantotenat-kinaza
	Panencefalită sclerozantă subacută
	Boli metabolice (de exemplu, boala Wilson și boala Leigh, leucodistrofiile, boli de depozitare lipidică, mutații mitocondriale)

[a] Demență potențial reversibilă.

Abrevieri: CADASIL, arteriopatie cerebrală autozomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie.

bolii. În schimb, pacienții cu DFT dezvoltă adesea rigiditate axială, pareză supranucleară a privirii sau semne de scleroză laterală amiotrofică (SLA). În DCL, simptomele inițiale pot fi debutul unui sindrom parkinsonian (tremor de repaus, rigiditate de tip roată dințată, bradikinezie, mers rigid). Paralizia supranucleară progresivă (PSP) este asociată cu căderi inexplicabile, rigiditate axială, disfagie și deficite ale privirii pe verticală.

Deficite focale neurologice pot apărea în demența vasculară sau în cazul tumorilor cerebrale. Demența asociată cu mielopatie și neuropatie periferică sugerează un deficit de vitamina B_{12}. O neuropatie periferică poade indica, de asemenea, un deficit de vitamine subiacent sau o intoxicație cu metale grele. Pielea uscată și rece, căderea părului și bradicardia sugerează hipotiroidism. Confuzia asociată cu mișcări repetitive stereotipe poate indica o activitate convulsivă. Hipoacuzia și deteriorarea vederii pot produce confuzie și dezorientare, care pot fi interpretate greșit ca demență. Astfel de deficite senzoriale sunt frecvente la pesoanele în vârstă.

Alegerea testelor de laborator: nu trebuie să se treacă cu vederea o cauză reversibilă sau tratabilă, deși frecvent nu există o etiologie unică; prin urmare, un screening trebuie să cuprindă multiple teste, fiecare dintre ele având un randament mic. Tabelul 194-3 prezintă majoritatea testelor screening pentru demență. Trebuie măsurate de rutină funcția tiroidiană, nivelului vitaminei B_{12}și trebuie efectuat un studiu neuroimagistic (CT sau RMN). Puncția lombară nu trebuie făcută de obicei pentru evaluarea demenței, dar este indicată dacă există suspiciunea de infecție a SNC. Nivelurile de proteină tau și de amiloid $A\beta_{42}$ din lichidul cefalorahidian (LCR) arată diferite pattern-uri pentru diferitele forme de demență, deși sensibilitatea și specificitatea acestor măsurători nu sunt suficient de mari pentru a motiva efectuarea de rutină. EEG este rareori de ajutor, excepție făcând bolile prionice sau o boală convulsivă subiacentă fără activitate motorie. Rolul imagisticii funcționale pentru diagnosticul demenței este încă în studiu; imagistica cu secvențe specifice pentru amiloid s-a aratat promițătoare pentru diagnosticul BA. Biopsia cerebrală nu este recomandată, cu exceptia diagnosticării vasculitei, a unor neoplasme potențial tratabile, a unei infecții neobișnuite sau a unor afecțiuni sistemice cum este sarcoidoza.

TABELUL 194-2 DIFERENȚIEREA CLINICĂ A PRINCIPALELOR TIPURI DE DEMENȚĂ

Boala	Primele simptome	Statusul mintal	Neuropsihiatric	Neurologic	Imagistică
BA	Pierderea memoriei	Pierderi episodice de memorie	Inițial normal	Inițial normal	Atrofia cortexului entorinal și a hipocampului
DFT	Apatie, afectarea judecății/discernamântului, a vorbirii/limbajului; hiperoralitate	Frontal/executiv, limbaj; desenarea nu este afectată	Apatie, dezinhibiție, hiperoralitate, euforie, depresie	Pareza privirii verticale; rigiditate axială, distonie, BNM	Atrofie frontală, insulară si/sau temporală; cruță lobul parietal posterior
DCL	Halucinații vizuale, tulburari de somn REM, delir, sindromul Capgras, parkinsonism	Desenarea și cortexul frontal/executiv; este cruțată memoria; predispoziție pentru delir	Halucinații vizuale, depresie, tulburări de somn, delir	Parkinsonism	Atrofie parietală posterioară; hipocampul este mai mare decât în BA
BCJ	Demență, tulburări de dispoziție, de mișcare, anxietate	Variabil, frontal/executiv, cortical focal, memorie	Depresie, anxietate	Mioclonie, rigiditate, parkinsonism	Hipersemnal la RMN de difuzie/FLAIR a cortexului cerebral și a nucleilor bazali sau a talamusului
Vasculară	Adesea, dar nu întotdeauna, brusc; variabil; apatie, căderi, pareză focală	Frontal/executiv, încetinire cognitivă; poate cruța memoria	Apatie, delir, anxietate	De obicei, încetinire motorie, spasticitate; poate fi normal	Infarct cortical și/sau subcortical, afectare confluentă a substanței albe

Abrevieri: BA, boala Alzheimer; BCJ, boala Creutzfeldt-Jakob; BNM, boala de neuron motor; DCB, degenerescență cortico-bazală; DCL, demență cu corpi Lewy;DFT, demență fronto-temporală; PSP, paralizie supranucleară progresivă.

BOALA ALZHEIMER

Boala Alzheimer (BA) este cea mai frecventă cauză de demență; aproximativ 10% dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani au o pierdere semnificativă a memoriei, iar mai mult de jumătate dintre aceste cazuri sunt determinate de BA.

TABELUL 194-3 EVALUAREA UNUI PACIENT CU DEMENȚĂ

Evaluarea de rutină	Teste opționale țintite	Teste ocazional ajutatoare
Anamneză	Teste psihometrice	EEG
Examen fizic	Radiografie toracică	Funcție paratiroidiană
Teste de laborator	Puncție lombară	Funcție suprarenaliană
Funcția tiroidiană (TSH)	Funcție hepatică	Metale grele urinare
Vitamina B_{12}	Funcție renală	VSH
Hemoleucograma completă	Toxine urinare	Angiografie
Electroliți	HIV	Biopsie cerebrală
CT/RMN	Apolipoproteina E	SPECT
	RPR sau VDRL	PET
Categorii de diagnostic		
Cauze reversibile	**Demențe ireversibile/degenerative**	**Boli psihiatrice**
Exemple	Exemple	Depresia
Hipotiroidism	Boala Alzheimer	Schizofrenia
Deficit de tiamină	Demența fronto-temporală	Reacții de conversie
Deficit de vitamină B_{12}	Boala Huntington	
Hidrocefalie cu presiune normală	Demența cu corpi Lewy	
Hematom subdural	Demențe vasculare	
Infecții cronice	Leucoencefalopatii	
Tumori cerebrale	Boala Parkinson	
Intoxicație medicamentoasă		
Boli asociate tratabile		
Depresie	Agitație	
Crize convulsive	Epuizarea îngrijitorilor	
Insomnie	Efecte adverse ale medicamentelor	

Abrevieri: PET, tomografie cu emisie de pozitroni; RPR, testul rapid cu reagină plasmatică; SPECT, CT cu emisia unui singur foton; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory* (test pentru sifilis); VSH, viteza de sedimentare a hematiilor.

Manifestări clinice

Modificările cognitive în cazul BA tind să urmeze un pattern caracteristic, începând cu afectarea memoriei, apoi afectarea limbajului și deficitele vizuo-spațiale. În stadiile incipiente ale bolii, afectarea memoriei poate trece nerecunoscută, în parte datorită abilităților sociale; efectuarea dificilă a activităților zilnice (de exemplu, persoana nu mai poate contabiliza banii, uită de întâlniri stabilite) este remarcată de familie/prieteni. Odată ce pierderea memoriei atrage atenția pacientului sau a partenerului acestuia, sau scade sub 1,5 deviații standard față de normal la testele de memorie standardizate, boala este definita ca *afectare cognitivă ușoară* (MCI-*mild cognitive impairment*). Aproximativ 12% dintre indivizii cu MCI vor progresa către BA în urmatorii 4 ani. Dezorientarea, pierderea judecății, a puterii de concentrare, afazia și apraxia devin evidente odată cu progresia bolii. Pacientul poate fi frustrat sau nu își dă seama de deficit. În stadiul final al bolii, pacientul devine rigid, mut, incontinent și țintuit la pat. Pot avea nevoie de ajutor pentru cele mai simple sarcini, cum ar fi alimentația, îmbrăcatul și realizarea toaletei corporale. De obicei, moartea apare prin malnutriție, infecții secundare, embolie pulmonară, boli cardiace sau, cel mai frecvent, prin aspirație. Durata tipică a BA este de 8-10 ani, dar evoluția poate varia de la 1 la 25 de ani.

Patogeneză

Cei mai importanți factori de risc pentru BA sunt vârsta înaintată și istoricul familial pozitiv.

Patologie: plăcile neuritice, compuse în parte din amiloid Aβ, sunt derivate din proteina precursoare a amiloidului(PPA); filamente răsucite din citoplasma neuronală, care reprezintă proteina tau (τ) anormal fosforilată. Alele apolipoproteinei E (apo E) ε4 accelerează vârsta debutului BA și se asociază cu cazuri familiale sporadice și cu debut tardiv. Nu se recomandă testarea apo E ca test predictiv. Cauze genetice rare de BA sunt sindromul Down și mutații ale genelor PPA, ale presenilinei I și ale presenilinei II; toate par să crească producția de Aβ amiloid. În prezent, sunt teste genetice pentru mutațiile presenilinei, dar se pare că sunt relevante doar în BA familială cu debut precoce.

TRATAMENT Boala Alzheimer

- BA nu poate fi vindecată și nu există medicamente cu eficiență înaltă. Obiectivul este reprezentat de utilizarea medicamentelor inhibitoare ale colinesterazei; tratamentul simptomatic al problemelor de comportament și construirea unor relații cu pacientul, membrii familiei și alți îngrijitori.
- Donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina și tacrina (tetrahidroaminoacridină) sunt medicamentele aprobate în prezent de către FDA (Food and Drug Administration) pentru tratamentul BA. Din cauza hepatotoxicității, tacrina nu mai este utilizată. Acțiunea farmacologică a donepezilului, a rivastigminei și a galantaminei este inhibarea colinesterazei, cu o creștere secundară a nivelurilor cerebrale de acetilcolină. Memantina pare să acționeze prin blocarea canalelor *N*-metil-D-aspartat (NMDA) suprastimulate.
  - Acești compuși au o eficiență modestă și nu aduc beneficii (sau doar puține) în stadiile tardive ale BA; sunt asociate cu o apreciere mai bună a stării pacientului de către îngrijitori și cu o scădere aparentă a ratei de declin a scorurilor obținute în urma testelor cognitive pe perioade de până la 3 ani.
  - Donezepilul (Aricept), 5-10 mg/zi p.o., are puține efecte secundare și se administrează într-o singură doză zilnică.

- Dozarea memantinei începe cu 5 mg/zi, apoi se crește treptat (timp de o lună) la 10 mg de două ori pe zi.
- Nu s-a demonstrat rolul tratamentului de substituție hormonală în profilaxia BA la femei și nici al terapiei estrogenice în BA stabilă.
- Studii randomizate ale extractelor de *Ginkgo biloba* au demonstrat că este ineficientă. S-au făcut studii prospective care au examinat rolul AINS și al statinelor, ca și al scăderii nivelului homocisteinei serice cu scopul de a încetini evoluția demenței.
- Alte abordări experimentale vizează amiloidul, fie prin diminuarea producției, fie prin creșterea eliminării, obținută cu imunizarea pasivă cu anticorpi monoclonali.
- Depresia, frecventă în stadiile precoce de BA, răspunde la medicația antidepresivă sau la inhibitorii de colinesterază. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt frecvent folosiți datorită efectelor adverse anticolinergice reduse. Managementul tulburărilor de comportament împreună cu familia și îngrijitorii este esențial. În caz de insomnie, este utilă sedarea ușoară.
- Controlul agitației implică utilizarea de doze scăzute de medicamente antipsihotice atipice, dar studii recente au sugerat o eficiență scăzută; în plus, toate antipsihoticele au efecte adverse semnificative la pacienții vârstnici, în special complicații cardiovasculare și deces; de aceea, trebuie folosite cu grijă.
- În stadiile inițiale ale bolii, utilizarea unor caiete de notițe și postarea zilnică de memento-uri pot fi de ajutor. Bucătăriile, băile și dormitoarele trebuie să fie sigure. Pacienții trebuie să renunțe la șofat. „Epuizarea" îngrijitorilor este frecventă; plasarea pacientului într-un centru de îngrijire specializat poate fi necesară. Grupuri de suport locale și naționale, așa cum este Asociația pentru Alzheimer, sunt resurse prețioase.

ALTE CAUZE DE DEMENȚĂ

DEMENȚA VASCULARĂ

Demența asociată cu afecțiuni cerebrale poate fi împărțită în două categorii generale: demența multi-infarct (câteva accidente cerebrale vasculare) și demența prin afectarea difuză a substanței albe (numită și *leucoaraioză*, *encefalopatie arteriosclerotică subcorticală* sau *boalaBinswanger*) (Fig. 194-1). Spre deosebire de BA, deficitele neurologice focale, cum ar fi hemipareza, pot fi prezente încă de la debutul bolii. Tratamentul se adresează cauzelor subiacente de ateroscleroză.

DEMENȚA FRONTO-TEMPORALĂ

Demența fronto-temporală(DFT) apare de obicei din decada a cincea până în decada a șaptea de viață, iar în acest grup de vârstă este aproape la fel de frecventă ca BA. Spre deosebire de BA, în stadiile incipiente de DFT, predomină simptomele comportamentale. Heterogenitatea clinică este remarcabilă, pacienții prezentând un amestec, în grade diferite, de pierdere a inhibiției, demență, apraxia, parkinsonism și afectarea neuronilor motori. Poate fi sporadică sau ereditară; unele cazuri familiale sunt cauzate de mutații ale genelor *tau* sau ale *progranulinei*. Tratamentul este doar simptomatic, în prezent nefiind cunoscută nicio terapie care să încetinească progresia sau să îmbunătățească funcția cognitivă. Multe dintre comportamentele care însoțesc DFT, cum ar fi depresia,



FIGURA 194-1 Boala difuză a substanței albe (boala Binswanger). RMN axial, T2-ponderat prin ventriculii laterali evidențiază multiple arii de semnal de intensitate înaltă care implică substanța albă periventriculară, precum și corona radiata și nucleii lentiformi (*săgeți*). Deși este întâlnit și la unii indivizi normali, acest aspect este mai pronunțat la pacienții cu demență de etiologie vasculară.

hiperoralitatea, compulsiile şi iritabilitatea, pot fi ameliorate prin administrarea de ISRS.

Demența cu corpi Lewy

Se caracterizează prin halucinaţii vizuale, parkinsonism, apariţia fluctuantă de perioade de confuzie şi luciditate, şi căderi. Demenţa poate preced"e sau poate urma apariţia parkinsonismului; când apare după stabilirea diagnosticului de boală Parkinson, se utilizează termenul de demenţă parkinsoniană (DP). Corpii Lewy sunt incluziuni citoplasmatice intraneuronale. Din cauza prezenţei deficitului cholinergic sever, tratamentul DCL cu compuşi anticolinesterazici poate fi benefic. De asemenea, pot fi utile programe de exerciţiu fizic pentru maximizarea funcţiei motorii, antidepresivele pentru tratarea sindroamelor depresive şi, posibil, antipsihoticele în doză mică pentru a ameliora psihoza.

Hidrocefalia cu presiune normală (HPN)

Este un sindrom relativ rar, cu tulburări de mers (ataxic sau apractic), demenţă şi incontinenţă urinară. La unii pacienţi, mersul va prezenta o îmbunătăţire după

intervenţia de şuntare ventriculară; demenţa şi incontinenţa nu se ameliorează. Diagnosticul este dificil de pus, deoarece aspectul clinic este similar cu al altor cauze de demenţă, de exemplu, BA; mulţi pacienţi trataţi pentru HPN au suferit, de fapt, de o formă de demenţă.

Boala Huntington (BH)

Trăsăturile clinice ale acestei boli sunt: coreea, tulburări de comportament şi tulburări executive/frontale (Cap. 59). Debutul este de obicei în decada a patra sau a cincea de viaţă, dar poate apărea la orice vârstă. Este o boală ereditară autozomal dominantă, cauzată de expansiunea repetiţiilor trinucleotidului în gena care codează proteina huntingtină. Diagnosticul este codat prin testare genetică asociată cu sfatul genetic. Tratamentul este simptomatic, adresându-se tulburărilor de mişcare şi celor comportamentale; pentru depresie, se pot administra ISRS.

Boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ)

Bolile prionice cum este BCJ sunt boli rare (aproximativ un caz la un million de persoane. BCJ este o afecţiune rapid progresivă asociată cu demenţă, semne corticale focale, rigiditate şi mioclonii, producând decesul în mai puţin de un an de la apariţia primelor simptome. Descărcările periodice anormale observate la EEG şi anomaliile corticale şi ale nucleilor bazali detectate prin RMN de difuzie sunt trăsături de diagnostic unice pentru BCJ. Nu există tratament pentru BCJ.

Pentru mai multe informaţii, vezi Seeley W. W., Miller B. L.: Dementia, cap. 371, p. 3300, în HPIM-18.

CAPITOLUL 195
Boala Parkinson

CARACTERISTICI CLINICE

Parkinsonismul este un termen general utilizat pentru a defini un complex de simptome manifestat prin bradikinezie (încetinirea mişcărilor voluntare), cu rigiditate şi/sau tremor; diagnosticul diferenţial este foarte extins (Tabel 195-1). Boala Parkinson (BP) este parkinsonism idiopatic, fără dovezi de implicare neurologică extinsă. BP afectează circa un milion de indivizi în Statele Unite. Vârful vârstei de debut este la începutul decadei a şasea de vârstă, cu un timp de evoluţie al bolii ce variază între 10 şi 25 de ani. Tremorul apare în repaus (cu o frecvenţă de 4-6Hz), putând imita mişcarea de rotire a unei pilule; în mod tipic unilateral, iniţial distal, implicând degetele şi mâna, apare la un membru sau la un hemicorp. Alte manifestări sunt: rigiditate (determină senzaţia de „roată dinţată“ – întreruperi scurte şi regulate ale rezistenţei în timpul mişcărilor pasive), bradikinezie, hipomobilitatea musculaturii feţei (mască facială) cu scăderea frecvenţei de clipire, vorbirea şoptită (hipofonia) şi sialoreea, afectarea mişcărilor alternative rapide, micrografia (scris de mână foarte mic), postura aplecată şi scăderea balansării braţelor în timpul mersului, mersul târşâit,

TABELUL 195-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PARKINSONISMULUI

Boala Parkinson	Parkinsonism atipic	Parkinsonism secundar	Alte afecțiuni degenerative
Genetic	Atrofia multiplă sistemică	Indusă de medicamente	Boala Wilson
Sporadic	De tip cerebelar (AMS-c)	Tumoră	Boala Huntington
Demența cu corpi Lewi	Tip Parkinson (AMS-p)	Infecție	Neurodegenerescența cu acumulare de fier în creier
	Paralizia supranucleară progresivă	Vasculară	
	Degenerescența ganglionară cortico-bazală	Hidrocefalia cu presiune normală	SCA 3 (ataxia spino-cerebelară)
		Traumatism	Sindromul de X-fragil asociat cu ataxie-tremor-parkinsonism
	Demența fronto-temporală	Insuficiența hepatică	
		Toxine (de exemplu, monoxid de carbon, mangan, MPTP, cianuri, hexan, metanol, carbon disulfid)	Boală prionică
			Distonie-parkinsonism (DYT3)
			Boala Alzheimer cu demență

Abrevieri: MPTP, 1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină.

dificultăţi la iniţierea şi oprirea din mers (sunt necesari mulţi paşi pentru a face o întoarcere), retropulsia (tendința de cădere pe spate). BP poate fi acompaniată de o varietate de simptome non-motorii, cum ar fi depresia şi anxietatea, tulburări senzoriale, ale somnului, cognitive, senzaţie de nelinişte interioară, pierderea senzaţiei de miros (anosmie) şi tulburări vegetative. Forța musculară, reflexele osteotendinoase profunde şi examenul senzorial sunt normale. Diagnosticul se bazează pe anamneză şi examinare fizică; examenele neuroimagistice, EEG-ul şi analiza LCR sunt de obicei normale, în conformitate cu vârsta.

FIZIOPATOLOGIE

Majoritatea cazurilor de BP apar sporadic şi nu au o cauză cunoscută. Degenerarea neuronilor din pars compacta pigmentată a substanţei negre din mezencefal duce la reducerea transmisiei dopaminergice la nivelul striatumului; se produce acumularea de granule de incluziune intraneurale citoplasmatice (corpi Lewi). Cauza morţii celulelor este necunoscută, dar poate rezulta din generarea de radicali liberi şi a stresului oxidativ; nu s-a demonstrat încă implicarea factorilor de mediu în producerea bolii Parkinson. Formele genetice de BP sunt rare (aproximativ 5% dintre cazuri); cele mai comune sunt mutaţii la nivelul

genelor pentru α-sinucleină sau parkină. Vârsta precoce la debut sugerează o posibilă cauză genetică a BP, deşi o formă genetică (LLRK2) determină BP în acelaşi interval de vârstă ca BP sporadică şi poate fi responsabilă pentru mai mult de 1% dintre toate cazurile sporadice. De asemenea, mutaţii la nivelul genei glucocerebrozidazei (GBA) au fost asociate cu un risc crescut de BP idiopatică.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Parkinsonismul atipic se referă la un grup de afecţiuni neurodegenerative care de obicei sunt asociate cu o neurodegenerescenţă mai extinsă decât cea din BP, incluzând: atrofia multi-sistemică (AMS), paralizia supranucleară progresivă (PSP) şi degenerescenţa ganglionară corticobazală (DGCB). Parkinsonismul secundar se poate asocia cu medicamente (neuroleptice, ca şi medicaţia GI cum este metoclopramidul, toate blocând dopamina), infecţiile sau expunerea la toxine (de exemplu, monoxidul de carbon sau manganul). Unele caracteristici care sugerează că parkinsonismul este determinat de alte afecţiuni, nu de BP, sunt prezentate în Tabelul 195-2.

TABELUL 195-2 CARACTERISTICILE CARE SUGEREAZĂ ALT DIAGNOSTIC DECÂT BOALA PARKINSON

Semne/simpotome	Diagnostic alternativ de luat în considerare
Anamneza	
Tulburări de vorbire sau de mers apărute precoce	Parkinsonism atipic
Expunerea la neuroleptice	Parkinsonism indus medicamentos
Debutul înaintea vârstei de 40 de ani	Forme genetice de BP
Boală hepatică	Boală Wilson, degenerescenţă hepatolenticulară non-Wilson
Halucinaţii apărute precoce	Demenţă cu corpi Lewy
Diplopia	PSP
Răspuns redus sau absent la tratament adecvat cu levodopa	Parkinsonism atipic sau vascular
Examenul fizic	
Demenţa ca prim simptom	Demenţa cu corpi Lewy
Hipotensiune ortostatică severă	AMS-p
Semne cerebelare severe	AMS-c
Afectarea privirii în jos	PSP
Tremor postural simetric cu frecvenţă mare (8-10 Hz) cu componentă kinetică importantă	Tremor esenţial

Abrevieri: AMS-c, atrofie multiplă sistemică de tip cerebelar; AMS-p, atrofie multiplă sistemică de tip Parkinson; PSP, paralizie supranucleară progresivă.

TRATAMENT Boala Parkinson (vezi Fig. 195-1, Tabelul 195-3)

Scopurile terapiei în BP sunt menținerea funcției și a calității vieți, ca și evitarea complicațiilor induse de medicamente; pacienții ar trebui tratați imediat ce simptomele încep să interfereze cu funcționalitatea pacientului. Precoce în cursul bolii, bradikinezia, tremorul, rigiditatea și postura anormală răspund bine la terapia simptomatică; simptomele cognitive, hipofonia, disfuncția vegetativă și dezechilibrul tind să răspundă mai puțin.

LEVODOPA

- Se administrează de rutină în combinație cu un inhibitor de decarboxilază pentru a preveni metabolismul periferic la dopamină și apariția simptomelor secundare ca greață și vărsături. În SUA, levodopa este combinată cu carbidopa (Sinemer).
- De asemenea, levodopa este disponibilă în formule cu eliberare controlată și în combinații (de exemplu, Stalevo) cu un inhibitor COMT (vezi în continuare).
- Levodopa este cel mai eficient tratament simptomatic pentru BP; lipsa de răspuns la tratament, în pofida unei scheme corecte, necesită reverificarea diagnosticului.
- Efectele secundare includ: greață, vărsături și hipotensiune ortostatică, ce pot fi evitate prin scăderea treptată a dozei.
- Complicațiile motorii induse de levodopa constau în fluctuații ale răspunsului motor și mișcări involuntare numite diskinezii.
- Când pacientul începe să ia medicamentul, beneficiile sunt de durată lungă; odată cu continuarea tratamentului, durata efectului benefic după o doză individuală începe să devină progresiv mai scurtă („wearing-off effect").

AGONIȘTII DOPAMINERGICI

- Agoniștii dopaminergici acționează direct la nivelul receptorilor dopaminergici. În prezent, sunt folosiți frecvent agoniștii dopaminergici non-ergolinici de generația a doua.
- În comparație cu levodopa, ei au acțiune mai lungă și astfel realizează o stimulare mai uniformă a receptorilor dopaminergici; de asemenea, probabilitatea de a produce diskinezii este mai scăzută față de levodopa.
- Sunt eficienți în monoterapie și ca adjuvanți la terapia cu carbidopa/levodopa.
- Efectele secundare includ greața, vărsăturile și hipotensiunea posturală. Halucinațiile și afectarea cognitivă sunt mai frecvente în comparație cu levodopa, de aceea trebuie atenție dacă sunt administrați la pacienții > 70 de ani.
- Recent, s-a demonstrat că agoniștii dopaminergici se asociază cu tulburări de control a impulsurilor (de exemplu, tendința nestăpânită de a participa la jocuri de noroc, hipersexualitatea, tulburările de alimentație compulsivă, cumpărături compulsive).

INHIBITORII MAO-B

- Blochează metabolismul dopaminei la nivel central și cresc concentrația neurotransmițătorului la nivelul sinapsei; în general, sunt siguri și bine tolerați.
- Acești compuși oferă un beneficiu antiparkinsonian modest când sunt folosiți în monoterapie, în stadiile precoce ale bolii.

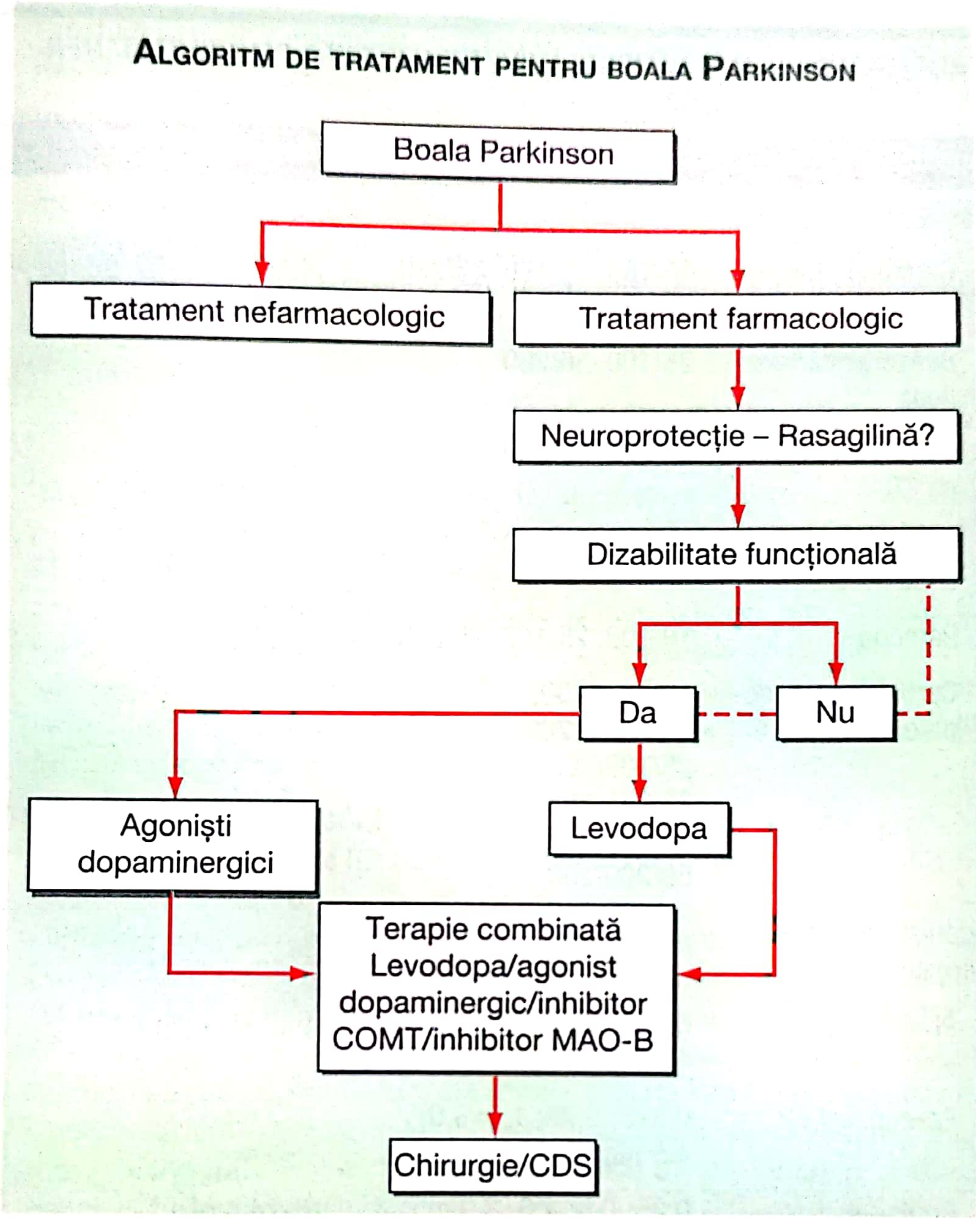


FIGURA 195-1 Opțiuni de tratament pentru managementul BP. Punctele importante ale deciziei sunt:

a. Introducerea unei terapii neuroprotective: în prezent, nu există niciun medicament aprobat pentru neuroprotecție sau ca modificator al bolii, dar sunt câțiva agenți care au acest potențial stabilit pe baza unor studii clinice preliminare și de laborator (de exemplu, rasagilină, 1 mg/zi, coenzima Q10, 1 200 mg/zi, agoniștii dopaminergici ropirinol și pramipexol).

b. Când se inițiază tratamentul simptomatic: există o tendință de inițiere a terapiei în momentul diagnosticului sau timpuriu în evoluția bolii, deoarece pacienții pot prezenta dizabilitate într-un stadiu timpuriu și există posibilitatea ca acest tratament precoce să conserve mecanismele compensatorii precoce; cu toate acestea, unii specialiști recomandă începerea tratamentului când apare o dizabilitate funcțională.

c. Cu ce tratament se începe: mulți specialiști recomandă începerea tratamentului cu inhibitor MAO-B la pacienții ușor afectați datorită posibilității de efect de modificare a bolii; la pacienții tineri cu dizabilitate funcțională importantă se administrează agoniști dopaminergici pentru a reduce riscul de complicații motorii; și levodopa pentru cazurile mai grave, la vârstnici sau la cei cu afectare cognitivă.

d. Managementul complicațiilor motorii: complicațiile motorii se tratează de obicei cu o combinație de medicamente pentru a încerca reducerea diskineziei și pentru a crește perioada de „on". Când terapia medicamentoasă nu oferă un control suficient, trebuie luat în considerare tratamentul chirurgical.

e. Abordări nefarmacologice: exercițiile fizice, educația și suportul trebuie luate în considerare pe parcursul bolii. (Adaptat după C. W. Olanow și colab.: *Neurology* 72:S1, 2009.)

TABELUL 195-3 MEDICAMENTE UTILIZATE FRECVENT PENTRU TRATAMENTUL BP*

Agent	Dozaj disponibil	Doză tipică
Levodopa*		
Carbidopa/levodopa	10/100, 25/100, 25/250	200-1 000 mg levodopa/zi, 2-4 ori/zi
Benserazidă/levodopa	25/100, 50/200	
Carbidopa/levodopa CR	25/100, 50/200	
Benserazidă/levodopa MDS	25/200, 25/250	
Parcopa	10/100, 25/100, 25/250	
Carbidopa/levodopa/entacapone	12,5/50/200, 18,75/75/200, 25/100/200, 31,25/125/200, 37,5/150/200, 50/200/200	
Agoniști dopaminergici		
Pramipexol	0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 1,5 mg	0,25-1,0 mg x 3/zi
Pramipexol ER	0,375; 0,75; 1,5; 3,0; 4,5 mg	1-3 mg/zi
Ropinirol	0,25; 0,5; 1,0; 3,0 mg	6-24 mg/zi
Ropinirol XL	2, 4, 6, 8	6-24 mg/zi
Rotigotin – plasturi	Plasturi 2-, 4-, 6-mg	4-10 mg/zi
Apomorfină SC		2-8 mg
Inhibitori COMT		
Entacapone	200 mg	200 mg cu fiecare doză de levodopa
Tolcapone	100, 200 mg	100, 200 mg, x 3/zi
Inhibitori MAO-B		
Selegilină	5 mg	5 mg x 2/zi
Rasagilină	0,5; 1,0 mg	1,0 mg QAM

* Tratamentul trebuie individualizat. În general, tratmentul trebuie inițiat la o doză scăzută și se crește treptat până la doza optimă.

Notă: medicamentele nu se opresc brusc, ci doza trebuie scăzută treptat.

Abrevieri: COMT, catecol-O-metiltransferază; MAO-B, monoaminoxidaza tip B.

- Un studiu recent a examinat dacă aceste medicamente pot avea efect de modificare a bolii; totuşi, semnificaţia pe termen lung nu este demonstrată.

INHIBITORII COMT

- Când levodopa se administrează cu un inhibitor de decarboxilază, este metabolizată în principal de COMT; inhibitorii COMT cresc nivelul plasmatic al levodopei şi disponibilitatea sa pentru creier.
- Atunci când sunt utilizate în asociere cu levodopa, aceste medicamente atenuează simptomele wearing-off.

ALTE MEDICAMENTE

- Anticolinergicele (trihexyphenidil, benztropina) sunt folositoare în special pentru a controla tremorul. Utilizarea la persoanele în vârstă este limitată din cauza posibilităţii de inducere a disfuncţiei urinare, a glaucomului şi, în special, a tulburărilor cognitive.
- Mecanismul de acţiune al amantadinei nu este cunoscut; s-a dovedit că amantadina are proprietăţi antagoniste glutamatergice; este utilizată în special ca agent antidiskinezic la pacienţii cu boală avansată. Efectele adverse ale amantadinei sunt: livedo reticularis, câştig în greutate şi afectarea funcţiei cognitive; doza se scade treptat deoarece pacientul poate prezenta simptome de sevraj.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

- În cazurile refractare de BP, trebuie luat în considerare tratamentul chirurgical.
- Utilizarea ablaţiei chirurgicale (de exemplu, palidotomia sau talamotomia) a scăzut foarte mult din cauza introducerii stimulării cerebrale profunde (SCP) a nucleului subtalamic (NST) sau a globus pallidus intern (GPi).
- SCP este indicată în principal la pacienţii care prezintă complicaţii motorii induse de levodopa; procedura are rezultate foarte bune la mulţi pacienţi.
- Contraindicaţiile tratamentului chirurgical sunt: BP atipică, afectare cognitivă, boli psihice majore, comorbidităţi medicale semnificative şi vârsta înaintată (un factor relativ).
- Procedurile chirurgicale experimentale (de exemplu, terapiile celulare, genetice şi factorii trofici) sunt în prezent în studiu.

Pentru mai multe informaţii, vezi Olanow C. W., Schapira A. H. V.: Parkinson's Disease and Other Extrapyramidal Movement Disorders, cap. 372, p. 3317, în HPIM-18.

CAPITOLUL 196

Tulburările ataxice

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele şi semnele ataxiei constau în tulburări ale mersului, vorbire neclară („sacadata“), vedere înceţoşată din cauza nistagmusului, tulburări de coordonare ale mâinilor şi tremor intenţional (de mişcare). *Diagnostic diferenţial.* Tulburările mersului, asociate cu vertij, cauzate de afecţiuni ale nervului vestibular sau labirintice, pot semăna cu instabilitatea mersului din ataxia cerebeloasă,

dar produc o senzaţie de mişcare, ameţeală sau confuzie. Tulburările senzoriale, de asemenea, pot uneori simula dezechilibrul din boala cerebeloasă; în cazul ataxiei senzoriale, dezechilibrul se înrăutăţeşte dramatic atunci când este înlăturat feedback-ul vizual (semnul Romberg). Rareori, slăbiciunea bilaterală a musculaturii proximale a membrelor inferioare poate mima boala cerebeloasă.

ABORDAREA PACIENTULUI Ataxia

Cauzele sunt grupate cel mai bine prin determinarea tipului de ataxie (simetrică sau focală) şi prin timpul de evoluţie (Tabel 196-1). De asemenea, este important de determinat dacă ataxia este prezentă izolat sau face parte dintr-o afecţiune neurologică multisistemică. Ataxia simetrică acută este de obicei cauzată de medicamente, toxine, infecţii virale sau sindrom postinfecţios (în special varicela). Ataxia simetrică subacută sau cronică este produsă de hipotiroidie, deficienţe vitaminice, infecţii (boala Lyme, tabes dorsalis, boli prionice), alcool, alte toxine sau o boală ereditară (vezi mai jos). Ataxia progresivă mediată imun se asociază cu anticorpi antigliadină; biopsia intestinului subţire poate evidenţia atrofia viloasă asociată enteropatiei glutenice. Nivelul seric crescut de anticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic (GAD) a fost asociat cu sindromul ataxic progresiv care afectează mersul şi vorbirea. Ataxia cerebelară nefamilială progresivă după vârsta de 45 e ani sugerează un sindrom paraneoplazic, fie degenerare cerebelară corticală subacută (cancer ovarian, mamar, pulmonar sau boala Hodgkin), fie opsoclonus-mioclonus (neuroblastom, cancer mamar sau pulmonar).

Ataxia unilaterală sugerează o leziune focală în emisfera cerebelară ipsilaterală sau conexiunile sale. Accidentul vascular cerebral este o cauză important de ataxie unilaterală. Leziunile de masă rezultate în urma hemoragiei cerebelare sau edemul din infarctul cerebelar pot comprima structurile trunchiului cerebral, producând alterarea stării de conştienţă şi semne pontine ipsilaterale (pupile mici, paralizie de nerv cranian şase sau şapte); ataxia membrelor poate să nu fie semnificativă. Alte afecţiuni care pot produce ataxie asimetrică sau focală sunt: tumorile, scleroza multiplă, leucoencefalopatia multifocală progresivă (imunodeficienţă) şi malformaţii congenitale.

ATAXIILE EREDITARE

Dintre sindroamele de ataxie ereditară, unele se transmit autozomal dominant sau autozomal recesiv, iar altele sunt determinate de mutaţii mitocondriale (transmitere maternă); sunt descrise peste 30 de afecţiuni (vezi Tabelul 372-2, pp. 3337-3340, în HPIM-18). Ataxia Friedreich este cea mai frecventă; este o afecţiune cu transmitere autozomal recesivă, cu debut înainte de 25 de ani; se caracterizează prin ataxie cu areflexie, răspuns extensor plantar, deficit al sensibilităţii de poziţie şi vibraţie, cardiomiopatie, scolioză, deget „în ciocan"; este legată de repetări extinse de trinucleotide în intronul genei pentru frataxină; o altă formă este asociată cu sindromul deficienţei de vitamină E determinat genetic. Ataxiile ereditare dominante mai frecvente sunt: ataxia spinocerebelară (ASC) 1 (atrofie oligopontocerebelară, gena ataxinei-1) (Fig. 196-1), ASC-2 (ataxina-2, la pacienţi de origine cubaneză sau indiană) şi ASC-3 (boala Machado-Joseph), toate putându-se manifesta ca ataxie cu semne de trunchi cerebral şi/sau semne extrapiramidale; ASC-3 se poate însoţi de distonie şi amiotrofie; genele pentru fiecare afecţiune conţin trinucleotide instabile în regiunea de codare.

TABELUL 196-1 ETIOLOGIA ATAXIEI CEREBELARE

Semne simetrice și progresive			Semne cerebeloase focale și ipsilaterale		
Acute (Ore, zile)	Subacute (Zile, săptămâni)	Cronice (Luni, ani)	Acute (Ore, zile)	Subacute (Zile, săptămâni)	Cronice (Luni, ani)
Intoxicații: alcool, litiu, fenitoină, barbiturice (istoric pozitiv și screening toxicologic) Cerebelite acute virale (LCR sugestiv de infecție acută virală) Sindrom postinfecțios	Intoxicații: mercur, solvenți, motorină, clei; medicamente chimioterapice citotoxice, hemoterapeutice Alcoolice-nutriționale (deficiențe de vitamine B_1 și B_{12}) Boala Lyme	Sindrom paraneoplazic Anticorpi anti-gliadină Hipotiroidie Boli ereditare Tabes dorsalis (sifilis terțiar) Intoxicație cu fenitoină Amiodaronă	Vasculare: infarcte cerebeloase, hemoragii sau hematom subdural Infecțioase: abcese cerebeloase (masa tumorala la RMN/CT, istoric pozitiv în sprijinul leziunii)	Neoplazice: gliom cerebelos, tumori metastatice (RMN/CT sugestive de neoplasm) Demielinizante: scleroza multiplă (istoric, LCR și RMN corespunzătoare) Leucoencefalopatia multifocală din SIDA (test HIV pozitiv și numărătoarea de celule CD4+ pentru SIDA)	Glioză stabilă secundară unei leziuni vasculare sau plăci demielinizante (leziuni stabile la RMN/CT mai vechi de câteva luni) Leziuni congenitale: malformațiile Chiari sau Dandy-Walker (malformații observate la RMN/CT)

Abrevieri: CT, tomografie computerizată; LRC, lichid cefalorahidian; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică

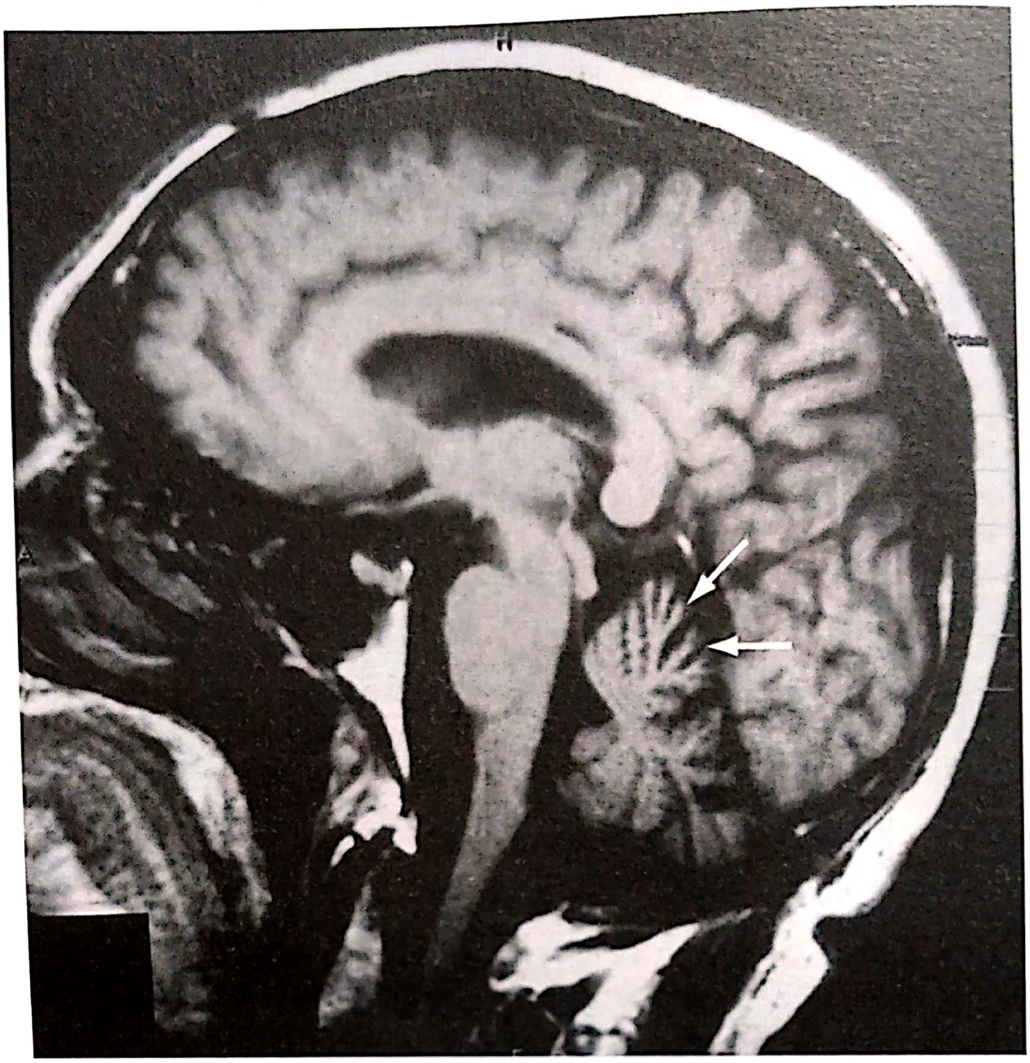


FIGURA 196-1 RMN sagital cerebral la un bărbat în vârstă de 60 ani cu ataxia mersului și dizartrie din cauza ASC1, demonstrând atrofie cerebeloasă (*săgeți*). RMN, rezonanță magnetică nucleară; ASC1, ataxie spinocerebelară tip 1.

EVALUARE

Abordarea diagnostică este determinată de natura ataxiei (Tabel 196-1). În cazul ataxiei simetrice, se fac teste toxicologice și pentru droguri, pentru nivelurile vitaminelor B1, B12 și E, teste funcționale tiroidiene, testarea anticorpilor pentru sifilis și infecția Lyme, anticorpi antigliadină și anti-GAD, anticorpi paraneoplazici (Cap. 84), și examinarea LCR. Pentru ataxia unilaterală sau focală, testul de elecție inițial este RMN sau CT cerebral. CT nu este sensibilă pentru leziunile nehemoragice ale cerebelului.

TRATAMENT Ataxia

- Obiectivul principal constă în identificare afecțiunilor tratabile, inclusiv hipotiroidismul, deficiența de vitamine sau infecțiile.
- Ataxia parainfecțioasă se tratează cu corticosteroizi.
- Ataxia cu anticorpi antigliadină și enteropatie glutenică se poate trata printr-o dietă cu alimente care nu conțin gluten.
- Afecțiunile paraneoplazice sunt adesea refractare la tratament, dar unii pacienți prezintă ameliorări după intervenția chirurgicală sau după imunoterapie (Cap. 84).

- La pacienţii cu deficit vitaminic, trebuie să se administreze suplimente cu vitamina B1, B6 şi E.
- Efectele deteriorante ale fenitoinei şi ale alcoolului asupra cerebelului sunt bine cunoscute în prezent şi expunerea la aceşti factori trebuie evitată la pacienţii cu ataxie de orice cauză.
- Pentru ataxiile autozomal dominante nu există tratament; consilierea familială şi genetică sunt importante.
- Există dovezi preliminare care arată că idebenone, un radical liber, poate ameliora hipertrofia miocardică din ataxia Friedreich, dar nu s-a dovedit benefică în îmbunătăţirea funcţiei neurologice.
- Hemoragia cerebelară şi alte leziuni de masă ale fosei posterioare pot impune tratament chirurgical de urgenţă pentru a preveni compresia fatală de trunchi cerebelar.

Pentru mai multe informaţii, vezi Rosenberg R. N.: Ataxic Disorders, cap. 373, p. 3335, în HPIM-18.

CAPITOLUL 197

Scleroza laterală amiotrofică și alte boli ale neuronului motor

Scleroza laterală amiotrofică (SLA) este cea mai frecventă formă de boală progresivă a neuronului motor (Tabel 197-1). SLA este cauzată de degenerarea neuronilor motori de la nivelul SNC, inclusiv coarnele anterioare ale măduvei, nucleii motori din trunchiul cerebral şi cortexul motor. SLA familială (SLAF) reprezintă 5-10% din totalul cazurilor şi se transmite autozomal dominant.

MANIFESTĂRI CLINICE

Debutul are loc de obicei la adultul de vârstă mijlocie, conducând la deces în 3-5 ani. În cele mai multe societăţi, există o incidenţă de 1-3 cazuri la 100 000 de locuitori şi o prevalenţă de 3-5 cazuri la 100 000 de locuitori. Manifestările clinice sunt variabile, în funcţie de implicarea predominantă a neuronilor corticospinali sau a neuronilor motori periferici. Simptomele iniţiale frecvente sunt: pareză, slăbiciune musculară, rigiditate, crampe şi fasciculaţii la nivelul mâinilor şi al braţelor, adeseori apărând iniţial la nivelul muşchilor intrinseci ai mâinilor. Membrele inferioare sunt mai puţin sever afectate de rigiditate, crampe şi slăbiciune decât membrele superioare. Simptomele implicării trunchiului cerebral includ disfagia, care poate duce la pneumonie de aspiraţie şi compromiterea aportului de energie; de asemenea, poate apărea o pareză a limbii, cu dificultăţi în vorbire (disartrie), fonaţie şi deglutiţie. Implicarea muşchilor respiratori duce la insuficienţă respiratorie. Manifestări adiţionale caracteristice SLA sunt absenţa tulburărilor senzitive, paralizia pseudobulbară (excesul involuntar de plâns sau râs); functiile intestinului şi ale vezicii urinare sunt păstrate. Demenţa nu este o componentă a SLA sporadic; în unele familii, SLA este co-moştenită cu

TABELUL 197-1 BOLI SPORADICE ALE NEURONULUI MOTOR

Cronice	Afecțiune
Neuronii motori centrali și periferici	Scleroza laterală amiotrofică
Predominant neuronii motori centrali	Scleroza laterală primitivă
Predominant neuronii motori periferici	Neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere
	Neuropatia motorie cu paraproteinemie sau neoplasm
	Neuropatii periferice predominant motorii
Altele	
Asociate cu alte afecțiuni neurodegenerative	
Afecțiuni secundare ale neuronului motor (vezi Tabelul 197-2)	
Acute	
Poliomielita	
Herpes zoster	
Virusul Coxsackie	

demența fronto-temporală, caracterizată prin anomalii comportamentale care indică disfuncția lobului frontal.

FIZIOPATOLOGIE

Caracteristica morfopatologică a bolilor degenerative ale neuronului motor este moartea neuronilor motori periferici (constând din celulele coarnelor anterioare ale măduvei spinării și celulele formațiunilor omoloage din trunchiul cerebral pentru musculatura inervată de la nivel bulbar) și a neuronilor motori centrali sau corticospinali (ai căror axoni pleacă din stratul cinci al cortexului motor, coboară prin tracturile piramidale, pentru a face sinapsă cu neuronii motori periferici). Deși la debut SLA poate implica pierderea selectivă a funcției doar a neuronilor motori centrali sau doar a celor periferici, în final cauzează pierderea progresivă a ambelor categorii de neuroni motori; în absența dovezilor clare de afectare a ambelor tipuri de neuroni motori, diagnosticul de SLA este discutabil.

EXAMENE DE LABORATOR

EMG oferă dovezi obiective ale denervării musculare extinse care nu este limitată doar la teritoriul unui nerv periferic sau al unei rădăcini nervoase. LCR este de obicei normal. Nivelurile enzimelor musculare (de exemplu, CK) pot fi crescute.

Unele tipuri de boli de neuron motor secundare care seamănă cu SLA sunt tratabile (Tabel 197-2); de aceea, toți pacienții trebuie investigați atent pentru aceste afecțiuni.

RMN și CT-mielografia sunt necesare pentru a exclude leziunile compresive la nivelul lui foramen magnum sau al măduvei cervical. Când implicarea este

TABELUL 197-2 ETIOLOGIA BOLILOR NEURONULUI MOTOR

Categorii de diagnostic	Investigații
Leziuni structurale	Scanare RMN a capului (inclusiv foramen magnum) și a coloanei vertebrale cervicale
Tumori parasagitale sau de foramen magnum	
Spondiloza cervicală	
Malformația Chiari sau siringomielobulbie	
Malformație arteriovenoasă a măduvei spinării	
Infecții	Examinarea LCR-ului, culturi
Bacteriene – tetanos, boala Lyme	Titrurile anticorpilor Lyme
Virale – poliomielită, herpes zoster	Titrurile anticorpilor antivirali
Retrovirale – mielopatie	Titrurile de HTLV-1
Intoxicații, agenți fizici	Examenul urinei per 24 de ore pentru metale grele
Toxine – plumb, aluminiu, altele	Concentrația serică a plumbului
Droguri – stricnină, fenitoină	
Șoc electric, iradiere cu raze X	
Mecanisme imunologice	Hemoleucograma completă[a]
Discrazii ale plasmocitelor	Viteza de sedimentare a eritrocitelor[a]
Poliradiculoneuropatie autoimună	Imunelectroforeza proteinelor[a]
Neuropatie motorie cu bloc de conducere	Anticorpi anti-GM1[a]
Paraneoplazice	Anticorpi anti-Hu
Paracarcinomatoase	Scanare RMN, biopsie de măduvă hematogenă
Metabolice	Glicemia à jeun[a]
Hipoglicemie	Analize biochimice de rutină, inclusiv calciul[a]
Hiperparatiroidism	PTH
Hipertiroidism	Funcția tiroidiană[a]
Deficit de acid folic, vitamină B_{12}, vitamină E	Nivelurile de vitamină B_{12}, vitamină E, folat[a]
Deficiență de cupru, zinc	Nivelurile de cupru, zinc[a]
Malabsorbție	Grăsimea din materiile fecale pe 24 de ore, carotenul, timpul de protrombină
Disfuncții mitocondriale	Lactat, piruvat, amoniemie à jeun Se ia în considerare analiza ADNmt
Hiperlipidemie	Electroforeza lipidelor
Hiperglicinurie	Amioacizii urinari și serici Aminoacizii din LCR
Tulburări biochimice ereditare	Analiza ADN leucocitar pentru analiza mutațiilor

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 197-2 ETIOLOGIA BOLILOR NEURONULUI MOTOR (CONTINUARE)

Categorii de diagnostic	Investigații
Superoxid dismutaza	
TDP43	
FUS/TLS	
Defect al receptorilor androgenici (boala Kenedy)	
Deficit de hexozaminidaza	
Deficitul de α-glucozidaza infantila (Boala Pompe)	

[a] Indică investigațiile care ar trebui efectuate în toate cazurile.
Abrevieri: LCR, lichid cefalorahidian; FUS/TLS, fuzionare în sarcom/translocat în liposarcom; HTLV, virusul uman T limfotrop; PTH, parathormon.

limitată la neuronul motor inferior, se poate lua în considerare o altă entitate importantă: neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere (MMCB). O neuropatie axonală motorie inferioară, difuză, care mimează SLA, evoluează uneori în asociere cu afecțiuni hematopoietice, cum ar fi limfomul sau mielomul multiplu; depistarea unui component M în ser impune efectuarea unei biopsii de măduvă hematogenă. Boala Lyme poate cauza neuropatie motorie axonală inferioară cu durere intensă în membrele superioare și pleiocitoză LCR. Alte afecțiuni tratabile care pot mima ocazional SLA sunt: intoxicația cronică cu plumb și tireotoxicoza.

Examinarea funcției pulmonare este utilă pentru managementul ventilației. Evaluarea procesului de înghițire identifică pacienții cu risc de aspirație. Sunt disponibile teste genetice pentru superoxide dismutaza 1 (SOD1) (20% din SLAF) și pentru mutații rare în alte gene.

TRATAMENT Scleroza laterală amiotrofică

- Nu există un tratament capabil să oprească procesul patologic subiacent în SLA.
- Medicamentul riluzol produce o prelungire modestă a duratei de supraviețuire; într-un studiu, rata de supraviețuire la 18 luni cu riluzol (100mg/zi) a fost similară cu cea din grupul placebo la 15 luni. Riluzol ar putea reduce excitotoxicitatea prin inhibarea eliberării de glutamat. Efectele secundare sunt: greața, amețelile, pierderea ponderală și creșterea enzimelor hepatice.
- Multiple tratamente pentru SLA sunt în prezent în fazele de studiu clinic, incluzând ceftriaxona, pramipexolul și tamoxifenul; intervențiile cu oligonucleotide antisens care reduc expresia proteinei SOD1 mutante sunt în studiu pentru SLA mediată de SOD1.
- O serie de mijloace de recuperare pot ajuta substanțial pacienții cu SLA. Atelele care împiedică extensia pasivă a piciorului facilitează deplasarea, iar cele care produc extensia degetelor de la mâini pot ajuta mișcarea de apucare.

- Suportul respirator poate fi un mijloc de supraviețuire. La pacienții care sunt împotriva ventilației pe termen lung prin traheostomie, ventilația cu presiune pozitivă pe gură sau nas poate oferi ameliorări tranzitorii (mai multe săptămâni) a hipercarbiei și a hipoxiei. De asemenea, extrem de benefic pentru unii pacienți este un dispozitiv respirator care produce tuse în mod artificial. Acesta este foarte eficient pentru curățarea căilor aeriene și pentru prevenirea pneumoniei de aspirație.
- În cazul în care afectarea bulbului rahidian împiedică mișcările normale de masticație și deglutiție, gastrostomia este de mare ajutor, restaurând nutriția și hidratarea normale.
- Sintetizatoarele de voce sunt utile pentru îmbunătățirea vorbirii în cazul unei paralizii bulbare avansate.
- Informații despre SLA sunt oferite de Muscular Dystrophy Association (*www.mdausa.org*) și Amyotrophic Lateral Sclerosis Association (www.alsa.org).

Pentru mai multe informații, vezi Brown R. H. Jr.: Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases, cap. 374, p. 3345, în HPIM-18.

CAPITOLUL **198**

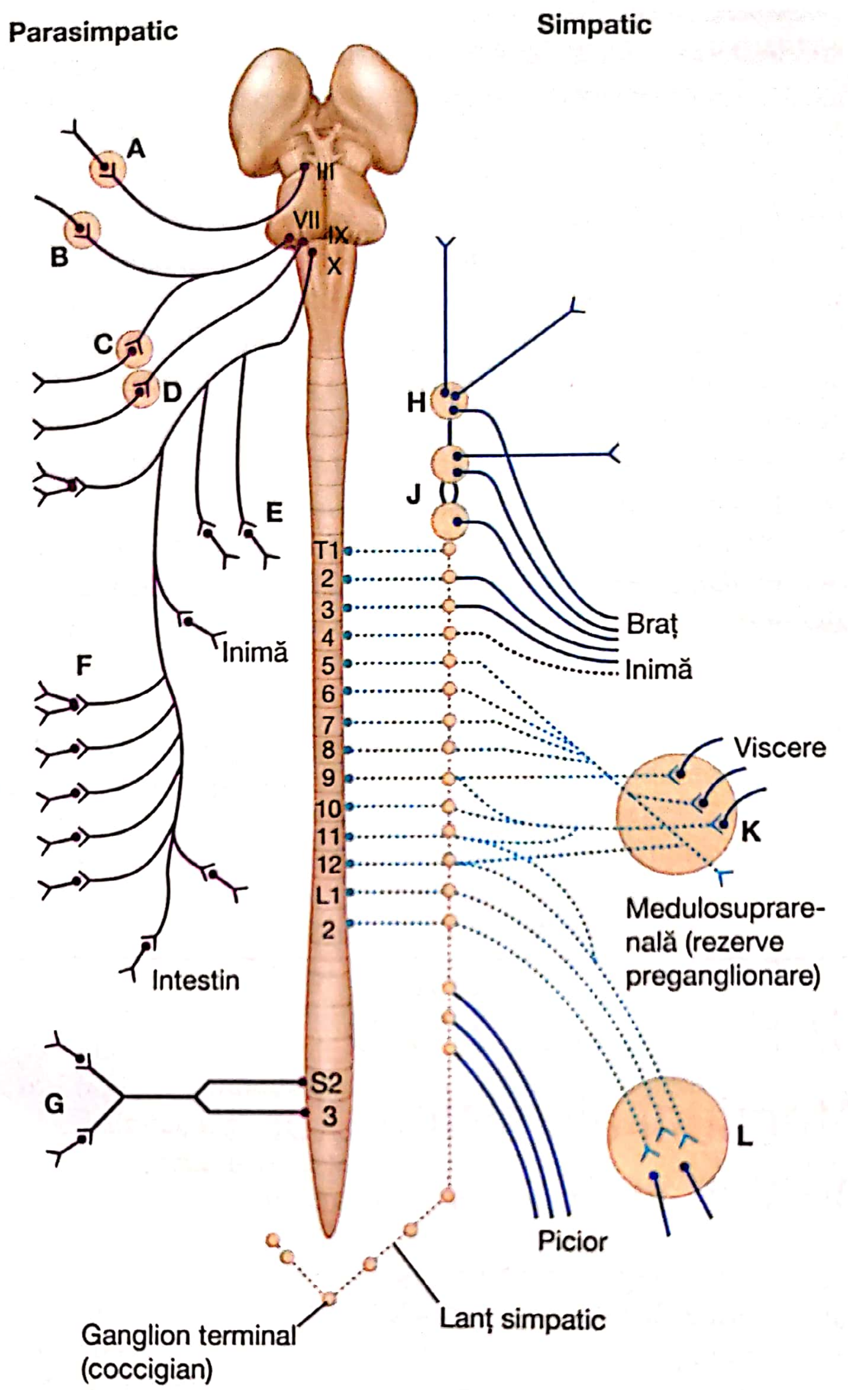
Afecțiuni ale sistemului nervos vegetativ

Sistemul nervos vegetativ (SNV) (**Fig. 198-1**) inervează întreg sistemul nervos central și pătrunde în toate organele. Reglează tensiunea arterială (TA), frecvența cardiacă, somnul și funcțiile intestinului și ale vezicii urinare. Funcționează automat; adevărata sa importanță devine evidentă atunci când funcția SNV este compromisă, rezultând disautonomia

Caracteristicile principale ale SNV sunt prezentate în **Tabelul 198-1**. Răspunsurile la activarea simpatică sau parasimpatică au adesea efecte antagonice; activarea parțială a ambelor sisteme permite integrarea simultană a multiplelor funcții ale organismului.

Afecțiunile funcției vegetative trebuie avute în vedere în diagnosticul diferențial la pacienții cu hipotensiune ortostatică neexplicată, tulburări de somn, impotență, disfuncție a vezicii urinare (polakiurie, disurie sau incontinență), diaree, constipație, simptome de tract GI superior (meteorism, greață, vărsături cu resturi alimentare vechi), afectarea lacrimației și simptome de alterare a sudorației (hiperhidroză sau hipohidroză).

Hipotensiunea ortostatică (HO) este probabil cea mai invalidantă manifestare a disfuncției vegetative. Sincopa apare atunci când scăderea TA afectează perfuzia cerebrală (**Cap. 56**). Alte manifestări cauzate de disfuncția baroreflexă sunt hiperteniunea în clinostatism, o frecvență cardiacă fixă indiferent de postură, hipotensiunea postprandială și o TA nocturnă excesiv de mare. Mulți pacienți cu HO au



Sistem parasimpatic
De la nervii cranieni III, VII, IX, X
și de la nervii sacrați 2 și 3

Sistem simpatic
De la T1 la T2
Fibre preganglionare ....
Fibre postganglionare ———

A Ganglionul ciliar
B Ganglionul sfenopalatin (pterigopalatin)
C Ganglionul submandibular
D Ganglionul otic
E Celule ganglionare vagale în peretele cardiac
F Celule ganglionare vagale în peretele intestinal
G Ganglioni pelvici

H Ganglionul cervical superior
J Ganglionul cervical mijlociu și cervical inferior (stelat), inclusiv ganglionul T1
K Ganglionul celiac și alți ganglioni abdominali
L Ganglionii simpatici abdominali inferiori

FIGURA 198-1 Reprezentare schematică a sistemului nervos vegetativ. (După M Moskowitz: *Clin Endocrinol Metab* 6:77, 1977.)

TABELUL 198-1 CONSECINȚELE FUNCȚIONALE ALE ACTIVĂRII NORMALE ALE SNV

	Simpatic	Parasimpatic
Frecvența cardiacă	Crescută	Scăzută
Tensiunea arterială	Crescută	Ușor scăzută
Vezica urinară	Tonus sfincterian crescut	Golire (tonus scăzut)
Motilitatea intestinală	Motilitate diminuată	Crescută
Plămâni	Bronhodilatație	Bronhoconstricție
Glandele sudoripare	Sudorație	—
Pupilele	Midriază	Mioza
Glandele suprarenale	Eliberare de catecolamine	—
Funcția sexuală	Ejaculare, orgasm	Erecție
Glandele lacrimale	—	Lacrimație
Glandele parotide	—	Salivație

un diagnostic precedent de hipertensiune arterială. Cele mai frecvente cauze de HO nu au origine neurologică; acestea trebuie diferențiate de cauzele neurogenice.

ABORDAREA PACIENTULUI **Afecțiunile sistemului nervos vegetativ**

Prima etapă în evaluarea HO simptomatice este excluderea cauzelor tratabile. Anamneza trebuie să includă o revizuire a medicației care ar putea cauza HO (de exemplu, diureticele, antihipertensivele, antidepresivele, fenotiazinele, etanolul, narcoticele, insulina, agoniștii dopaminergici, barbituricele și blocantele canalelor de calciu). Totuși, declanșarea unei HO de către medicație poate fi de asemenea primul semn al unei afecțiuni vegetative subiacente. Anamneza poate releva o cauză subiacentă pentru simptome (de exemplu, diabetul zaharat, boala Parkinson) sau mecanisme subiacente particulare (de exemplu, insuficiență de pompă cardiacă, volum intravascular redus). Relația dintre simptome și mese (șuntare splanhnică a sângelui), poziția ortostatică după trezirea de dimineață (depleția volumului intravascular), temperatura ambientală ridicată (vasodilatație) sau efortul fizic (vasodilatație arteriolară musculară) trebuie evaluată.

Examenul fizic include măsurarea pulsului și a TA în clino- și ortostatism. HO este definită ca o scădere susținută a TA sistolice (≥ 20 mmHg) sau diastolice (≥ 10 mmHg) după 3 minute de ortostatism. În cazurile non-neurogene de HO (cum este hipovolemia), scăderea TA este asociată cu o creștere compensatorie a frecvenței cardiace > 15 bătăi/minut. Un indiciu clinic important că pacientul suferă de HO neurogenă este agravarea sau precipitarea HO de către stresori ai sistemului vegetativ (cum sunt mesele, băile/dușurile fierbinți și efortul fizic). Evaluarea neurologică trebuie să includă examinarea stării mintale (pentru a exclude tulburările neurodegenerative), examinarea nervilor cranieni (afectarea mișcării de privire în jos cu paralizie progresivă supranucleară; pupile anormale (sindromului Horner sau Adie), examenul funcției motorii (boala Parkinson) și al funcției senzitive (polineuropatii). La pacienții fără un diagnostic clar de la început, supravegherea clinică și testele de laborator timp de 1-2 ani pot releva cauza subiacentă.

EXPLORAREA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV: testele funcției sistemului nervos vegetativ sunt de ajutor atunci când anamneza și elementele găsite în urma examenului clinic sunt neconcludente, pentru a detecta o afectare subclinică sau pentru a urmări evoluția unei afecțiuni vegetative. Variația frecvenței cardiace în timpul inspirului profund este un test al funcției parasimpatice. Manevra Valsalva măsoară modificările frecvenței cardiace și ale TA când se menține o presiune expiratorie constantă de 40 mmHg pentru 15 s. Raportul Valsalva este definit ca frecvența cardiacă maximă în timpul manevrei împărțită la frecvența cardiacă minimă după manevră; acest raport reflectă funcția cardiovagală. Măsurările TA bătaie cu bătaie în clinostatism, la o înclinare de 70°, precum și în poziții mai ridicate față de orizontală sunt utile pentru a cuantifica insuficiența controlului TA ortostatice la pacienții cu sincope inexplicabile. Cei mai mulți dintre pacienții cu sincopă nu au o insuficiență vegetativă. Testul tilt poate fi utilizat pentru a diagnostica sincopa vasovagală, fiind un test sensibil, specific și reproductibil.

Alte teste pentru funcția vegetativă sunt testul cantitativ al reflexului de axon sudomotor (TCRAS) și testul termoreglării transpirației (TTT). TCRAS reprezintă o apreciere cantitativă a funcției vegetative regionale mediate de sudorația indusă de Ach; TTT este o evaluare calitativă a producției regionale de sudoare ca răspuns la o creștere standardizată a temperaturii corporale. Pentru mai multe informații despre testele funcției vegetative, vezi Cap. 375, în HPIM-18.

AFECȚIUNI ALE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Afecțiunile sistemului nervos vegetativ pot apărea asociate cu un număr mare de boli ale sistemului nervos central/periferic (Tabel 198-2). Tulburările SNC pot cauza disfuncții ale SNV la mai multe nivele, incluzând hipotalamusul, trunchiul cerebral sau măduva spinării.

Atrofia multisistemică (AMS) este o afecțiune neurodegenerativă progresivă care cuprinde insuficiență vegetativă (HO și/sau vezică neurogenă) asociată fie cu parkinsonism (ASM-p), fie cu semne cerebelare (ASM-c), adesea cu disfuncție cognitivă progresivă. Disfuncția vegetativă este o trăsătură obișnuită în demența cu corpi Lewy și în boala Parkinson avansată.

Leziunile măduvei spinării pot avea ca efect hiperreflexia autonomă care afectează intestinul, vezica urinară, funcțiile sexuale, termoreglarea sau funcțiile cardiovasculare. O creștere marcată a descărcărilor vegetative (*disreflexie vegetativă*) poate fi provocată prin stimularea vezicii urinare, a pielii sau a mușchilor la pacienții cu o leziune traumatică a măduvei spinării superior de C6. O vezică destinsă la palpare, inserarea unui cateter, obstrucția cateterului sau infecțiile urinare sunt factori precipitanți frecvenți și corectabili ai *disreflexiei vegetative*. Pot apărea creșteri sau descreșteri periculoase ale temperaturii corporale din cauza imposibilității de a detecta senzațiile asociate cu expunerea la căldură sau frig sub nivelul leziunii.

Neuropatiile periferice care afectează fibrele mici mielinizate și nemielinizate ale nervilor simpatici și parasimpatici sunt cele mai frecvente cauze de insuficiență vegetativă cronică (Capitolul 205). Neuropatia vegetativă din *diabetul zaharat* apare în mod tipic după aproximativ 10 ani de la debutul diabetului zaharat și progresează lent. Neuropatia enterică diabetică poate produce gastropareză, greață și vărsături, malnutriție, aclorhidrie și incontinență

TABLE 198-2 CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR VEGETATIVE CLINICE

I. Afecțiuni vegetative cu implicarea creierului
- A. Asociate cu degenerescența multisistemică
  1. Degenerescență multisistemică: insuficiență vegetativă proeminentă clinic
     - a. Atrofia multisistemică (AMS)
     - b. Boala Parkinson cu insuficiență vegetativă
     - c. Boala difuză cu corpi Lewy (unele cazuri)
  2. Degenerescență multisistemică: insuficiența vegetativă nu este de obicei proeminentă clinic
     - a. Boala Parkinson
     - b. Alte boli extrapiramidale (atrofii spinocerebeloase ereditare, paralizia supranucleară progresivă, degenerescența corticobazală, boala Machado-Joseph, tremor/sindrom ataxic asociat cu sindromul de X fragil (FXTAS))
- B. Neasociate cu degenerescența multisitemică (boli focale ale SNC)
  1. Afecțiuni cauzate în principal de implicarea cortexului cerebral
     - a. Leziuni ale cortexului frontal care cauzează incontinență urinară/fecală
     - b. Crize convulsive, parțiale complexe (lobul temporal sau cingular anterior)
     - c. Infarct cerebral la nivelul insulei
  2. Afecțiuni ale circuitelor limbice și paralimbice
     - a. Sindromul Shapiro (agenezia corpului calos, hiperhidroză, hipotermie)
     - b. Crize convulsive vegetative
     - c. Encefalita limbică
  3. Afecțiuni ale hipotalamusului
     - a. Sindromul Wernicke-Korsakoff
     - b. Sindromul diencefalic
     - c. Sindromul neuroleptic malign
     - d. Sindromul serotoninergic
     - e. Insomnia fatală familială
     - f. Sindroame legate de hormonul antidiuretic (ADH) (diabet insipid, secreție inadecvată de ADH)
     - g. Tulburări de termoreglare (hipertermie, hipotermie)
     - h. Tulburări ale funcției sexuale
     - i. Tulburări ale apetitului
     - j. Tulburări ale TA/FC și ale funcției gastrice
     - k. Sindromul Horner
  4. Afecțiuni ale trunchiului cerebral și ale cerebelului
     - a. Tumori ale fosei posterioare
     - b. Siringobulbia și malformația Arnold-Chiari

(*continuare pe pagina următoare*)

TABLE 198-2 CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR VEGETATIVE CLINICE (CONTINUARE)

c. Afectarea controlului TA (hipertensiune arterială, hipotensiune arterială)

d. Aritmii cardiace

e. Apneea de somn centrală

f. Disfuncția baroreflexă

g. Sindromul Horner

h. Sindromul vertebrobazilar sau sindromul Wallenberg

i. Encefalita de trunchi cerebral

II. Afecțiuni vegetative cu implicarea măduvei spinării

A. Tetraplegia traumatică

B. Siringomielia

C. Degenerescența combinată subacută

D. Scleroza multiplă și boala Devic

E. Scleroza laterală amiotrofică

F. Tetanos

G. Sindromul omului rigid

H. Tumori ale măduvei spinării

III. Neuropatii vegetative

A. Neuropatii vegetative acute/subacute

1. Ganglionopatia vegetativă subacută autoimună (AAG)

a. Neuropatia vegetativă subacută paraneoplazică

b. Sindromul Guillain-Barré

c. Botulism

d. Porfirie

e. Neuropatii vegetative induse medicamentos – stimulente, sevraj, vasoconstrictoare, vasodilatatoare, antagoniști ai beta-receptorilor, beta-agoniști

f. Neuropatii vegetative toxice

g. Neuropatia colinergică subacută

B. Neuropatii vegetative periferice cronice

1. Neuropatia fibrelor distale mici

2. Insuficiență combinată simpatică și parasimpatică

a. Amiloidoză

b. Neuropatie vegetativă diabetică

c. Ganglionopatie vegetativă autoimună (paraneoplazică și idiopatică)

d. Neuronopatie senzitivă cu insuficiență vegetativă

TABLE 198-2 CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR VEGETATIVE CLINICE (CONTINUARE)

e. Disautonomia familială (sindromul Riley-Day)

f. Diabetică, uremică și deficiență nutrițională

g. Disautonomia vârstnicului

3. Afecțiuni ale intoleranței ortostatice reduse – sincopa reflex, STOP, asociată cu repausul prelungit la pat, asociată cu zborul în spațiu, oboseala cronică

Abrevieri: TA, tensiune arterială; FC, frecvență cardiacă.

rectală. Alte simptome pot include impotență, incontinență urinară, anomalii pupilare şi HO. Disfuncția vegetativă poate să prelungească intervalul QT, crescând riscul de moarte subită. Neuropatia vegetativă apare în ambele forme – sporadică şi familială– de *amiloidoză*. Pacienţii prezintă de obicei o neuropatie distală dureroasă. *Polineuropatia alcoolică* determină simptome de insuficienţă vegetativă când polineuropatia este severă. Crizele de *porfirie acută intermitentă* (PIA) se asociază cu tahicardie, transpiraţii, retenţie urinară şi hipertensiune arterială; alte simptome importante includ anxietatea, durerea abdominală, greaţa şi vărsăturile. Fluctuaţiile TA şi aritmiile pot fi severe în *sindromul Guillain-Barré*. *Neuropatia vegetativă autoimună* se manifestă prin dezvoltarea subacută a unei insuficienţe vegetative cu HO, neuropatie enterică (gastropareză, ileus, constipaţie/diaree), pierderea sudoraţiei, complexul sicca şi pupile tonice. Debutul neuropatiei urmează unei infecţii virale. Autoanticorpii împotriva receptorului colinergic ganglionar (A_3 AChR) au valoare diagnostică pentru acest sindrom şi unii pacienţi par să răspundă la imunoterapie. Rareori, pacienţii dezvoltă *disautonomie* ca afecţiune paraneoplazică (Cap. 84). Există cinci neuropatii senzitive şi vegetative ereditare (NSVE I–V) cunoscute.

Botulismul se asociază cu vedere neclară, gură uscată, greaţă, pupile areactive sau lent responsive, constipaţie şi retenţie urinară. *Sindromul de tahicardie ortostatică posturală* (STOP) este caracterizat prin intoleranţă ortostatică simptomatică (nu HO), incluzând dispnee, ameţeli şi intoleranţă la efort, însoţite de o creştere a frecvenţei cardiace, dar fără scăderea TA. *Hiperhidraza primară* afectează 0,6-1% din populaţie; simptomele sunt reprezentate de transăiraţii excesive ae palmelor şi ale plantelor. Debutul este în adolescenţă, siptomele având tendinţa să se amelioreze cu vârsta. Deşi nu este periculoasă, această afecţiune este jenantă din punct de vedere social; tratamentul cu injecţii locale cu toxină botulinică sau simpatectomie este eficient în majoritatea cazurilor.

SINDROMUL COMPLEX DUREROS REGIONAL (DISTROFIA SIMPATICĂ REFLEXĂ ŞI CAUZALGIA)

Sindromul complex dureros regional (SCDR) tip I este un sidrom dureros regional care apare de obicei după un traumatism tisular. Apar *allodinia* (percepţia unui stimul nedureros ca dureros), *hiperpatia* (un răspuns dureros exagerat la un stimul dureros) şi *durerea spontană*. Simptomele nu au legătură cu severitatea traumatismului iniţial şi nu sunt limitate la teritoriul de distribuţie al unui singur nerv periferic. SCDR tip II este un sindrom dureros regional care apare după lezarea unui nerv periferic, de obicei a unui trunchi nervos major.

Durerea spontană apare inițial în teritoriul nervului afectat, dar în cele din urmă poate iradia în afara zonei de distribuție a nervului.

- Mobilizarea precoce cu fizioterapie sau o cură scurtă de corticosteroizi pot fi utile pentru SCDR tip I.
- Alte tratamente medicale includ utilizarea blocantelor adrenergice, a antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), a blocantelor canalelor de calciu, a fenitoinei, a opioidelor și a calcitoninei.
- Blocarea ganglionului stelat este o tehnică terapeutică invazivă frecvent folosită, care oferă adesea o ameliorare temporară a durerii, dar eficacitatea utilizării repetate a acestor blocaje este controversată.

TRATAMENT **Afecțiuni ale sistemului nervos vegetativ**

- De o mare importanță este îndepărtarea medicamentelor sau ameliorarea bolilor subiacente care cauzează sau agravează simptomele vegetative. De exemplu, HO poate fi cauzată sau agravată de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocantele canalelor de calciu, antidepresivele triciclice, levodopa, alcoolul sau insulina.
- Abordarea nonfarmacologică este rezumată în Tabelul 198-3. Aportul adecvat de sare și fluide pentru a produce evacuarea unui volum de urină cuprins între 1,5 și 2,5 L (conținând > 170 meq de Na^+) pe 24 de ore este esențial. Dormitul cu capul patului ridicat va minimiza efectele hipertensiunii nocturne din clinostatism.
- Decubitul dorsal prelungit trebuie evitat atunci când este posibil. Pacienții sunt sfătuiți să stea cu picioarele atârnând la marginea patului pentru câteva minute înainte de a se ridica în picioare dimineața. Articole de îmbrăcăminte compresive, cum ar fi ciorapii compresivi sau centurile abdominale, sunt uneori de ajutor dacă sunt tolerate. Anemia ar trebui corectată cu eritropoietină; creșterea volumului intravascular care acompaniază creșterea hematocritului poate exacerba hipertensiunea din clinostatism. HO postprandială poate răspunde la mese frecvente, reduse, sărace în carbohidrați.
- Dacă aceste măsuri nu sunt suficiente, poate fi necesar tratamentul medicamentos.
- Midodrinul este un agonist α_1 direct care nu trece bariera hemato-encefalică. Doza obișnuită este de 5-10 mg administrată pe cale orală de trei ori pe zi, dar unii pacienți răspund cel mai bine la administrarea decrementală (de exemplu, 15 mg dimineața la trezire, 10 mg la amiază și 5 mg după-amiaza). Midorinul nu trebuie administrat după ora 18.00. Efectele adverse includ prurit, piloerecție inconfortabilă și hipertensiune de decubit.
- Piridostigmina pare să amelioreze HO fără să agraveze hipertensiunea de decubit prin îmbunătățirea transmisiei ganglionare (maximă în ortostatism, minimă în clinostatism).
- Fludrocortizonul (0,1-0,3 mg p.o. de 2 x/zi), reduce HO, dar agravează hipertensiunea de decubit. Pacienții susceptibili pot dezvolta supraîncărcare lichidiană, insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune de decubit sau hipokaliemie.

TABLE 198-3 TRATAMENTUL INIȚIAL AL HIPOTENSIUNII ORTOSTATICE (HO)

Educarea pacientului: mecanisme și factori precipitanți ai HO
Dietă hipersodată (10-20 g/zi)
Ingestie crescută de lichide (2 L/zi)
Ridicarea capului patului cu 10 cm (4 in.)
Menținerea stimulilor posturali
Învățarea de manevre fizice
Ciorapi compresivi
Corectarea anemiei

Pentru mai multe informații, vezi Low P. A., Engstrom J. W.: Disorders of the Autonomic Nervous System, cap. 375, p. 3351, în HPIM-18.

CAPITOLUL 199

Nevralgia trigeminală, paralizia Bell și alte afecțiuni ale nervilor cranieni

Tulburările mişcărilor oculare sunt discutate în Cap. 58 şi 63, tulburările auzului în Cap. 63, iar vertijul şi tulburările funcţiei vestibulare în Cap. 57.

DUREREA ȘI HIPOESTEZIA FACIALĂ [NERVUL TRIGEMEN (V)]

(Vezi Fig. 199-1)

Nevralgia trigeminală (Ticul dureros)

Nevralgia trigeminală este caracterizată prin paroxisme dureroase la nivelul buzelor, al gingiilor, al obrajilor sau al bărbiei (foarte rar, în teritoriul de distribuţie al ramurii oftalmice a nervului cinci). Sunt afectate în principal persoanele de vârstă mijlocie şi înaintată. Durerea apare adesea prin stimularea unor puncte trigger. Semnele obiective ale pierderii senzoriale nu pot fi evidenţiate. Nevralgia trigeminală trebuie deosebită de alte cauze de durere la nivelul feţei cauzată de afecţiuni ale maxilarelor, ale dinţilor sau ale sinusurilor. Cauze rare sunt herpesul zoster sau o tumoră. Debutul la un adult tânăr sau distribuţia bilaterală ridică posibilitatea unei scleroze multiple (Cap. 202).

TRATAMENT **Nevralgia trigeminală**

- Carbamazepina este eficientă la aproximativ 50-75% dintre pacienţi. Tratamentul trebuie iniţiat cu o singură doză zilnică de 100 mg în timpul mesei, iar apoi doza este crescută gradat cu 100 mg pe zi la fiecare 1-2 zile până când se obţine o ameliorare substanţială a durerii (> 50%). Majoritatea

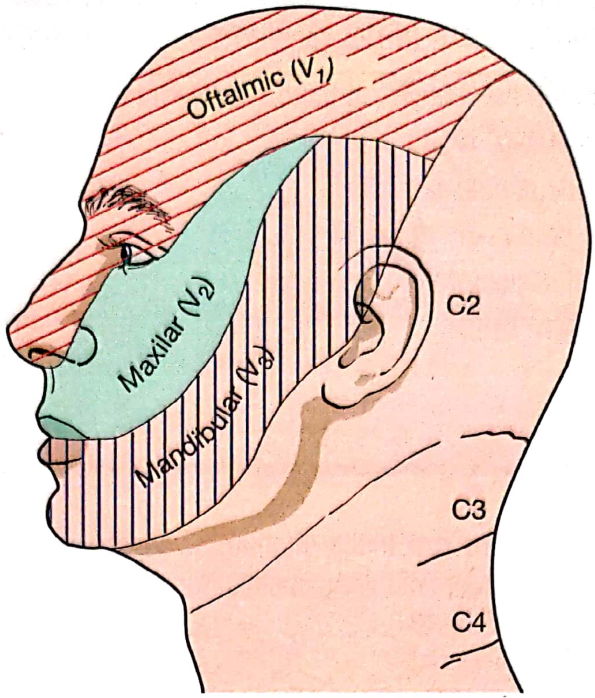


FIGURA 199-1 Cele trei ramuri senzitive principale ale nervului trigemen sunt nervii oftalmic, maxilar și mandibular.

pacienților necesită o doză de întreținere de 200 mg de 4 ori pe zi; dozele > 1 200 mg pe zi nu oferă beneficii suplimentare.

- Oxcarbazepina (300-1 200 mg de două ori pe zi) este o alternativă cu toxicitate mai redusă asupra măduvei hematogene şi, probabil, cu aceeași eficacitate.
- În cazul în care pacientul nu răspunde la acest tratament, pot fi administrate lamotrigină (400 mg zilnic) sau fenitoină (300-400 mg zilnic).
- Dacă tratamentul medicamentos eşuează, trebuie încercat tratamentul chirurgical: decompresia microvasculară pentru a îndepărta presiunea exercitată pe nervul trigemen.
- Alte opțiuni includ: radiochirurgia gamma-knife („cuțitul gamma") sau rizotomia termică prin radiofrecvență.

Neuropatia trigeminală

De obicei, se manifestă cu pierderea sensibilității la nivelul feței sau cu pareză a muşchilor masticatori. Cauzele pot fi variate (Tabelul 199-1), incluzând tumorile fosei craniene mijlocii, ale nervului trigemen, tumorile metastatice ale bazei craniului, leziunile sinusului cavernos (afectează prima şi a doua ramură a nervului trigemen) sau ale fisurii orbitale superioare (afectează prima ramură a nervului trigemen).

PARALIZIA FACIALĂ [NERVUL FACIAL (VII)] (VEZI FIG. 199-2)

Se manifestă prin paralizie hemifacială care implică muşchii frontal şi orbicularul ocular. Dacă leziunea este în porțiunea urechii medii, gustul este pierdut în cele două treimi anterioare ale limbii de aceeași parte și poate apărea hiperacuzia; dacă leziunile sunt la nivelul meatului auditiv intern, pot fi afectați nervii auditiv şi vestibular; leziunile intrapontine care paralizează fața afectează de obicei şi nucleul abducensului, şi deseori tracturile corticospinale. Dacă a existat o paralizie facială periferică şi recuperarea funcției motorii este incompletă, poate apărea

TABELUL 199-1 AFECȚIUNILE NERVULUI TRIGEMEN

Leziuni ale nucleilor (trunchiul cerebral)	Leziuni ale nervului periferic
Scleroză multiplă	Carcinom nazofaringian
Accident vascular cerebral	Traumatism
Siringobulbie	Sindromul Guillain-Barré
Gliom	Sindromul Sjögren
Limfom	Boli vasculare de colagen
Leziuni preganglionare	Sarcoidoză
Neurom acustic	Lepră
Meningiom	Medicamente (stilbamidină, tricloretilen)
Metastaze	Neuropatie trigeminală idiopatică
Meningită cronică	
Anevrism cavernos carotidian	
Leziuni ale ganglionului Gasser	
Neurom trigeminal	
Herpes zoster	
Infecție (extinsă de la o otită medie sau mastoidită)	

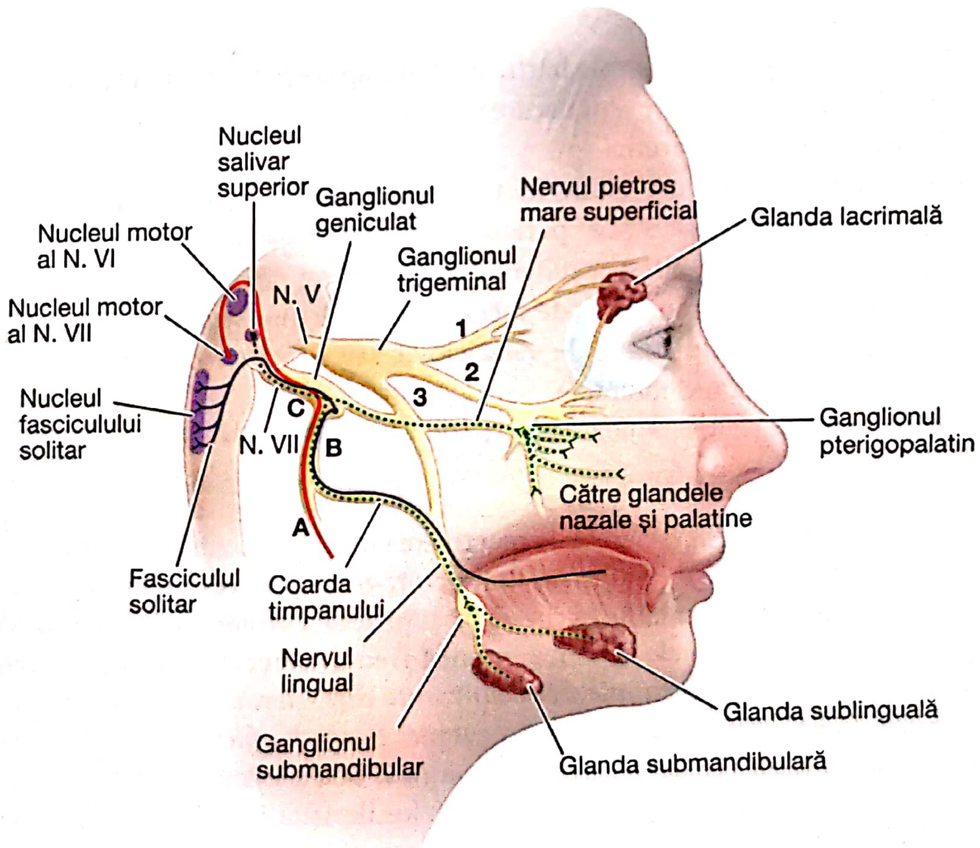


FIGURA 199-2 Nervul facial. A, B și C denotă leziuni ale nervului facial la nivelul foramenului stilomastoidian, respectiv distal și proximal de ganglionul geniculat. Liniile verzi indică fibrele parasimpatice, linia roșie indică fibrele motorii, iar liniile mov indică fibre viscerale aferente (gustul). (Adaptat după M. B. Carpenter: *Core Text of Neuroanatomy*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1978.)

o contracţie difuză, continuă, a muşchilor faciali (*miokimie facială*); încercarea de a mobiliza un grup de muşchi faciali poate avea ca rezultat contracţia tuturor muşchilor (*sinkinezii*); spasme hemifaciale; o lacrimaţie anormală (*lacrimi de crocodil*) în timpul oricărei activităţi a muşchilor faciali, cum ar fi mâncatul.

PARALIZIA BELL

Este cea mai frecventă formă de paralizie a nervului facial; afectează aproximativ o persoană din 60 pe toată durata vieţii. Se asociază cu virusul herpes simplex tip 1. Scăderea maximă a forţei musculare este atinsă în 48 de ore, uneori precedată de o durere retroauriculară. Poate apărea hiperacuzia. Aproximativ 80% dintre pacienţi se însănătoşesc în câteva săptămâni sau luni; existenţa paraliziei incomplete în prima săptămână reprezintă semnul de prognostic cel mai favorabil.

Diagnosticul de paralizie Bell poate fi de obicei pus clinic la pacienţii cu: (1) o formă de prezentare tipică, (2) fără factori de risc sau simptome preexistente de alte cauze de paralizie facială, (3) absenţa leziunilor cutanate sugestive de herpes zoster în conductul auditiv extern, şi (4) o examinare neurologică normală cu excepţia nervului facial. În cazurile atipice sau incerte, pot fi indicate următoarele teste: VSH, evaluarea pentru diabet zaharat, titrul Lyme, dozarea enzimei de conversie a angiotensinei şi studii imagistice toracice pentru o posibilă sarcoidoză, puncţie lombară pentru un posibil sindrom Guillain-Barré sau RMN.

TRATAMENT Paralizia Bell

- Utilizarea de benzi adezive de hârtie pentru a apăsa pleoapa superioară în timpul somnului şi a preveni uscarea corneei
- Masarea muşchilor paretici.
- Prednisonul (60-80 mg zilnic în timpul primelor 5 zile, scăzute apoi treptat în următoarele 5 zile) pare să scurteze perioada de recuperare şi să îmbunătăţească modest rezultatul funcţional.
- Două studii clinice randomizate recente nu au demonstrat niciun beneficiu în urma administrării de valaciclovir sau aciclovir comparativ cu corticosteroizii ca monoterapie.

Alte afecţiuni ale nervului facial

Sindromul Ramsay Hunt, cauzat de reactivarea herpesului zoster în ganglionul geniculat, se deosebeşte de paralizia Bell printr-o erupţie veziculară la nivelul conductului auditiv extern şi în faringe, ca şi prin afectarea frecventă a nervului cranian opt. *Neuroamele acustice* implică frecvent nervul facial prin compresie locală. *Infarctele, leziunile demielinizante din scleroza multiplă* şi *tumorile* reprezintă leziunile pontine mai frecvente. *Paralizia facial bilaterală* poate apărea în sindromul Guillain-Barré, sarcoidoză, boala Lyme şi lepră. *Spasmul hemifacial* poate apărea în paralizia Bell, leziunile iritative ale nervului facial (de exemplu, un neurom acustic, o arteră aberantă care comprimă nervul sau un anevrism al arterei bazilare) sau ca afecţiune idiopatică. *Blefarospasmul* este un spasm recurent involuntar al ambelor pleoape care apare de obicei la persoanele vârstnice sau împreună cu spasmul altor muşchi faciali; poate ceda spontan. Cazurile de spasm hemifacial sau de blefarospasm pot fi tratate prin injectări locale de toxină botulinică în orbicularul ochiului.

TABELUL 199-2 AFECȚIUNI ASOCIATE CU COMPROMITEREA FUNCȚIEI OLFACTORII MĂSURATĂ PRIN TESTARE OLFACTIVĂ

Accidentul vascular cerebral	Insuficiența renală/boala renală în stadiu terminal
Alcoolismul	Lepra
Alergiile	Medicamente
Anorexia nervoasă	Migrena
Ataxia	Narcolepsia cu cataplexie
Ataxii degenerative	Neoplasm, cranial/nazal
Boala Alzheimer	Obezitatea
Boala cu deficit de atenție/hiperactivitate	Paralizia facială
Boala Huntington	Pseudohipoparatiroidismul
Boala Lubag	Psihopatii
Boala pulmonară obstructivă	Psihoza Korsakoff
Boala pulmonară obstructivă cronică	Radiațiile (terapeutice, craniene)
Boala Parkinson	Rinosinuzită/polipoză
Boala Pick	Sarcina
Boala Refsum	Schizofrenia
Boli hepatice	Scleroza laterală amiotrofică
Boli obsesiv-compulsive	Scleroza multiplă
Congenitale	Sindromul Asperger
Deficiența de vitamină B_{12}	Sindromul Bardet-Biedl
Deficiențe nutriționale	Sindromul Cushing
Degenerescența de lob fronto-temporal	Sindromul deleției 22q11
Demența multi-infarct	Sindromul Down
Diabetul zaharat	Sindromul Kallmann
Disgenezia gonadală (sindromul Turner)	Sindromul picioarelor neliniștite
Encefalita herpetică	Sindromul Sjögren
Epilepsia	Sindromul SLA guamaniană/BP/demență
Expunerea la substanțe chimice toxice	Sindromul Usher
Fibroza chistică	Traumatism cranian
Fumatul	Tremorul ortostatic
Hipertrofia adenoidiană	Tulburarea afectivă sezonieră
Hipotiroidismul	Tulburarea de panică
Iatrogene	Tulburarea de stres posttraumatică
Infecția cu HIV/SIDA	Tulburările somnului REM
Infecțiile căilor respiratorii superioare	Vârsta
Insuficiența corticosuprarenaliană	

ALTE AFECȚIUNI ALE NERVILOR CRANIENI

Tulburări ale mirosului

Afecțiunile nervului olfactiv (I) sunt cauzate de interferența cu accesul substanțelor odorizante la neuroepiteliul olfactiv (pierderea transportului), leziuni ale celulelor receptoare (pierdere senzorială) sau ale căilor olfactive centrale (pierdere neurală). Cauzele tulburărilor mirosului sunt prezentate în Tabelul 199-2; cele mai frecvente cauze, în afara înaintării în vârstă, sunt: infecțiile severe ale căilor respiratorii superioare, traumatismele craniene și rinosinuzita cronică. Peste 50% dintre persoanele cu vârsta între 65 și 80 de ani prezintă disfuncție olfactivă idiopatică (*presbiosmia*). Pacienții acuză lipsa simțului olfactiv chiar dacă pragul de percepție este între limite normale.

TRATAMENT **Tulburări ale mirosului**

- Tratamentul rinitei alergice, al rinitei bacteriene, al sinuzitei, al polipilor, al neoplasmului și al anomaliilor structurale ale cavității nazale este de obicei eficient în recăpătarea mirosului.
- Nu există niciun tratament demonstrat ca eficient în tulburările olfactorii neurosenzitive; din fericire, se pot rezolva spontan.
- Cazurile produse de expunerea la fumul de țigară sau alte substanțe chimice toxice respiratorii se pot recupera dacă expunerea la toxic este stopată.
- Un studiu experimental deschis (non-orb) a demonstrat că pacienții cu hiposmie pot prezenta ameliorări dacă miros substanțe puternic odorante înainte de culcare și după ce se trezesc, timp de câteva luni.

Nevralgia glosofaringiană

Această formă de nevralgie implică nervul cranian nouă (glosofaringian) și uneori porțiuni din nervul cranian zece (vag). Durerea este intensă și paroxistică; își are originea în fosa amigdaliană și poate fi declanșată de deglutiție. Nu există un deficit senzorial sau motor demonstrabil. Alte boli care afectează acest nerv sunt: herpesul zoster sau neuropatia de compresie cauzată de o tumoră sau un anevrism în fosa posterioară sau în foramenul jugular (când se asociază cu paraliziile de nerv vag și de nerv accesor).

TRATAMENT **Nevralgia glosofaringiană**

- Tratamentul este similar cu cel al nevralgiei trigeminale și carbamazepina este în general prima alegere.
- Dacă terapia medicamentoasă eșuează, intervenția chirurgicală (incluzând decompresia microvasculară, când compresia vasculară este dovedită, sau rizotomia fibrelor nervoase glosofaringiene și vagale la nivelul bulbului jugular) este frecvent de succes.

Disfagia și Disfonia

Pot fi cauzate de leziunile nervului vag (X). Leziunile unilaterale produc căderea palatului moale, pierderea reflexului de vărsătură, precum și a „mișcării de cortină" a peretelui lateral al faringelui, cu apariția vocii răgușite și ușor nazale. Etiologia include procese neoplazice și infecțioase la nivel meningeal, tumori și leziuni vasculare la nivelul bulbului rahidian, boli ale neuronului motor (de exemplu, SLA) sau compresia nervului laringian recurent printr-un proces

intratoracic. Anevrismele arcului aortic, dilatările atriului stâng și tumorile mediastinului și ale bronhiilor sunt cauze mult mai frecvente de paralizie izolată de coardă vocală decât afecțiunile intracraniene. Totuși, un număr important de cazuri de paralizie a nervului laringian recurent rămân idiopatice.

Când este confruntat cu un caz de paralizie laringiană, medicul trebuie să încerce să determine sediul leziunii. Dacă este intramedular, există de obicei și alte semne de afectare a trunchiului cerebral sau a cerebelului. Dacă leziunea este extramedulară, nervii glosofaringian (IX) și accesor spinal (XI) sunt afectați frecvent (sindromul de foramen jugular). Dacă leziunea este extracraniană, în spațiul laterocondilian posterior sau retroparotidian, poate exista o asociere de paralizii ale nervilor cranieni IX, X, XI și XII, și un sindrom Horner. Dacă nu există pierderea sensibilității la nivelul palatului și al faringelui și nici pareză palatină sau disfagie, leziunea este situată inferior de originea a ramurilor faringiene, care părăsesc nervul vag în regiunea cervicală înaltă; sediul frecvent al bolii este în acest caz în mediastin.

Paralizia gâtului

Afectarea izolată a nervului accesor (XI) poate apărea oriunde de-a lungul traseului său, având ca rezultat paralizia parțială sau completă a mușchilor sternocleidomastoidian și trapez. Mai frecvent, afectările accesorului apar în asociere cu leziuni ale nervilor cranieni IX și X la nivelul foramenului jugular sau după emergența din craniu. A fost descrisă o formă idiopatică de neuropatie accesorie, asemănătoare cu paralizia Bell; majoritatea pacienților se vindecă, dar poate fi recurentă în unele cazuri.

Paralizia limbii

Nervul hipoglos (XII) inervează mușchii ipsilaterali ai limbii. Nucleul nervului sau fibrele sale eferente pot fi afectate de leziuni intrabulbare cum ar fi tumori, poliomielită sau, cel mai des, boli ale neuronului motor. Leziunile meningelor bazale și ale oaselor occipitale (platibazia, invaginația condililor occipitali, boala Paget) pot comprima nervul pe traseul său extrabulbar sau în canalul hipoglosului. Pot apărea leziuni izolate de cauză necunoscută. Atrofia și fasciculațiile limbii se instalează la săptămâni sau luni după întreruperea nervului.

PARALIZII MULTIPLE DE NERVI CRANIENI

ABORDAREA PACIENTULUI **Paralizii multiple de nervi cranieni**

Primul pas este de a determina dacă leziunea este situată în interiorul trunchiului cerebral sau în afara lui. Leziunile de pe suprafața trunchiului cerebral sunt caracterizate de afectarea nervilor cranieni adiacenți (deseori apărând în succesiune) și de afectarea târzie și mai ușoară a căilor senzitive și motorii lungi. Contrariul este adevărat în cazul leziunilor primare din interiorul trunchiului cerebral. Afectarea mai multor nervi cranieni în afara trunchiului cerebral este frecvent rezultatul traumatismelor, al infecțiilor localizate cum ar fi herpesul zoster, al cauzelor infecțioase sau noninfecțioase (în special carcinomatoase) de meningită, al bolilor granulomatoase cum ar fi granulomatoza Wegener, al bolii Behçet, al afecțiunilor vasculare, inclusiv cele asociate diabetului zaharat, al anevrismelor saculare în expansiune sau al tumorilor locale infiltrative. O tulburare pur motorie fără atrofie ridică întotdeauna problema existenței miasteniei gravis. *Diplegia facială* este frecventă

în sindromul Guillain-Barré. *Oftalmoplegia* poate apărea în sindromul Guillain-Barré (varianta Fisher) sau în encefalopatia Wernicke.

Sindromul de sinus cavernos (Fig. 199-3) este o afecțiune frecvent amenințătoare de viață. Adesea debutează cu o durere orbitală sau facială, edem orbital și chemozis, febră, neuropatie oculomotorie, care afectează nervii cranieni III, IV și VI, și neuropatie trigeminală care afectează ramura oftalmică (V_1) și uneori cea maxilară (V_2) a nervului trigemen. Tromboza sinusului cavernos, deseori secundară infecției propagate de la o celulită orbitală, de la o sursă cutanată de la nivelul feței sau de la o sinuzită, reprezintă cauza cea mai frecventă; alte etiologii includ anevrismul arterei carotide, o fistulă carotido-cavernoasă (poate fi prezent un suflu la nivelul orbitei), meningiomul, carcinomul nazofaringian, alte tumori sau o afecțiune granulomatoasă idiopatică (sindromul Tolosa-Hunt). În cazurile infecțioase, administrarea promptă de antibiotice cu spectru larg, drenajul tuturor abceselor constituite și identificarea agentului patogen responsabil sunt esențiale. Terapia anticoagulantă poate fi benefică în cazurile de tromboză primară. Repararea sau ocluzia arterei carotide pot fi necesare pentru tratamentul fistulelor sau al anevrismelor. Sindromul Tolosa-Hunt răspunde în general la administrarea de corticosteroizi.

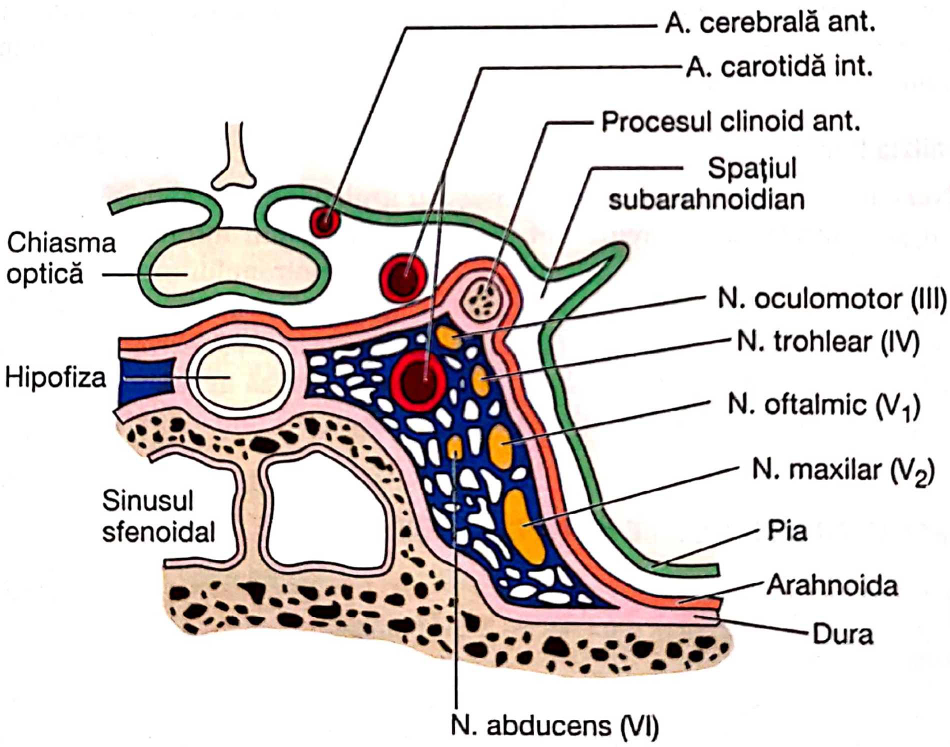


FIGURA 199-3 Anatomia sinusului cavernos în secțiune coronală, care ilustrează localizarea nervilor cranieni în relație cu sinusul vascular, artera carotidă internă (care formează o buclă anterior de planul secțiunii) și structurile învecinate.

Pentru mai multe informații, vezi Beal M. F., Hauser S. L.: Trigeminal Nevralgia, Bell's Palsy, and Other Cranial Nerve Disorders, cap. 376, p. 3360; și Doty R. L., Bromley S. M.: Disorders of Smell and Taste, cap. 29, p. 241, în HPIM-18.

CAPITOLUL 200

Afecțiunile măduvei spinării

Afecţiunile măduvei spinării sunt frecvent devastatoare, dar cele mai multe sunt reversibile dacă sunt recunoscute şi tratate în stadiile precoce (Tabel 200-1). Cunoaşterea anatomiei măduvei spinării este adesea cheia unui diagnostic corect (Fig. 200-1).

SEMNE ȘI SIMPTOME

Simptomele senzoriale includ adesea paresteziile, care se pot localiza la unul sau ambele picioare şi urcă în partea superioară. Nivelul senzorial este obiectivat prin identificarea de către pacient a unor stimuli obţinuţi prin înţeparea cu un ac sau aplicarea unor vibraţii şi se corelează cu localizarea leziunilor transverse. Pacientul prezintă durere izolată, pierderea sensibilităţii la nivelul umerilor (pattern tip „capă" sau „siringomielie") sau pierderea sensibilităţii vibratorii (artrokinetice) la nivelul unui hemicorp şi pierderea controlaterală a sensibilităţii dureroase/termice (sindromul de hemimăduvă Brown-Séquard).

Simptomele motorii sunt cauzate de întreruperea tracturilor corticospinale, care duce la tetraplegie sau paralizie cu creşterea tonusului muscular, reflexe osteotendinoase profunde, hiperactive, şi răspuns plantar extensor. În cazul leziunilor acute severe, iniţial apare stare flască a membrelor şi areflexie (şocul spinal).

Disfuncţia sistemului vegetativ include în principal retenţia urinară; trebuie să ridice suspiciunea de afecţiune a măduvei spinării când se asociază cu dureri de spate sau gât, slăbiciune musculară şi/sau un nivel senzorial.

Durerea poate fi prezentă. Durerea pe linia mediană a tractului posterior permite localizarea leziunii; durerea interscapulară poate fi primul semn al compresiei măduvei toracale mijlocii; durerea radiculară poate indica plasarea mai laterală a leziunii spinale; durerea cauzată de leziunea măduvei inferioare (conul medular) poate fi localizată în zona lombară inferioară.

SEMNE SPECIFICE LEGATE DE NIVELUL LEZIUNII SPINALE

Indicatorii aproximativi ai nivelului leziunii includ: localizarea nivelului senzorial, o bandă de hiperalgezie/hiperpatie la nivelul terminal superior al afectării senzoriale, identificarea unei atrofii izolate sau a unor fasciculaţii sau abolirea unui singur reflex osteotendinos la un anumit segment al măduvei spinării.

Leziunile situate în apropiere de foramen magnum

Acestea pot produce pareza umărului şi a braţului ipsilateral, urmată de pareza membrului inferior ipsilateral, apoi a piciorului controlateral şi în final a membrului superior controlateral şi paralizie respiratorie.

Măduva cervicală

Leziunile măduvei cervicale sunt cel mai bine localizate prin observarea pattern-ului de pareză motorie şi a areflexiei; umăr (C5), biceps (C5-C6), brahioradial (C6), triceps/extensorii degetelor şi ai pumnului (C7), flexorii degetelor şi ai pumnului (C8).

Măduva toracică

Leziunile măduvei toracice se localizează prin identificarea unui nivel senzitiv în zona trunchiului. Markerii de utilitate se află la nivelul mameloanelor (T4) şi al ombilicului (T10).

TABELUL 200-1 AFECȚIUNILE TRATABILE ALE MĂDUVEI SPINĂRII

Compresive
Neoplasm epidural, intradural sau intramedular
Abces epidural
Hemoragie epidurală
Spondiloză cervicală
Hernie de disc
Compresie posttraumatică prin fractură sau luxație vertebrală, sau hemoragie
Vasculare
Malformație ateriovenoasă
Sindrom antifosfolipidic și altă stare de hipercoagulabilitate
Inflamatorii
Scleroză multiplă
Neuromielită optică
Mielită transversă
Sarcoidoză
Mielopatia din sindromul Sjögren
Lupusul sistemic eritematos
Vasculită
Infecții
Virale: VZV, HSV-1 și –2, CMV, HIV, HTLV-1 etc.
Bacteriene și micobacteriene: *Borrelia*, *Listeria*, sifilis etc.
Mycoplasma pneumoniae
Infecții parazitare: schistosomiaza, toxoplasmoza
De dezvoltare
Siringomielia
Meningomielocel
Sindromul distrofiei spinale acute
Metabolice
Deficiența de vitamina B_{12} (degenerescența subacută combinată)
Deficiența de cupru

Abrevieri: CMV, citomegalovirus; HSV, virusul herpes simplex; HTLV, virusul limfocitotropic uman cu celule T; VZV, virusul varicelo-zosterian.

Măduva lombară

Leziunile situate superior în măduva lombară paralizează flexia coapsei și extensia la nivelul genunchiului, cu abolirea reflexului rotulian, în timp ce leziunile situate în zona lombară inferioară a măduvei spinării afectează mișcările piciorului și ale gleznei, flexia genunchiului și extensia coapsei, cu abolirea reflexului ahilean.

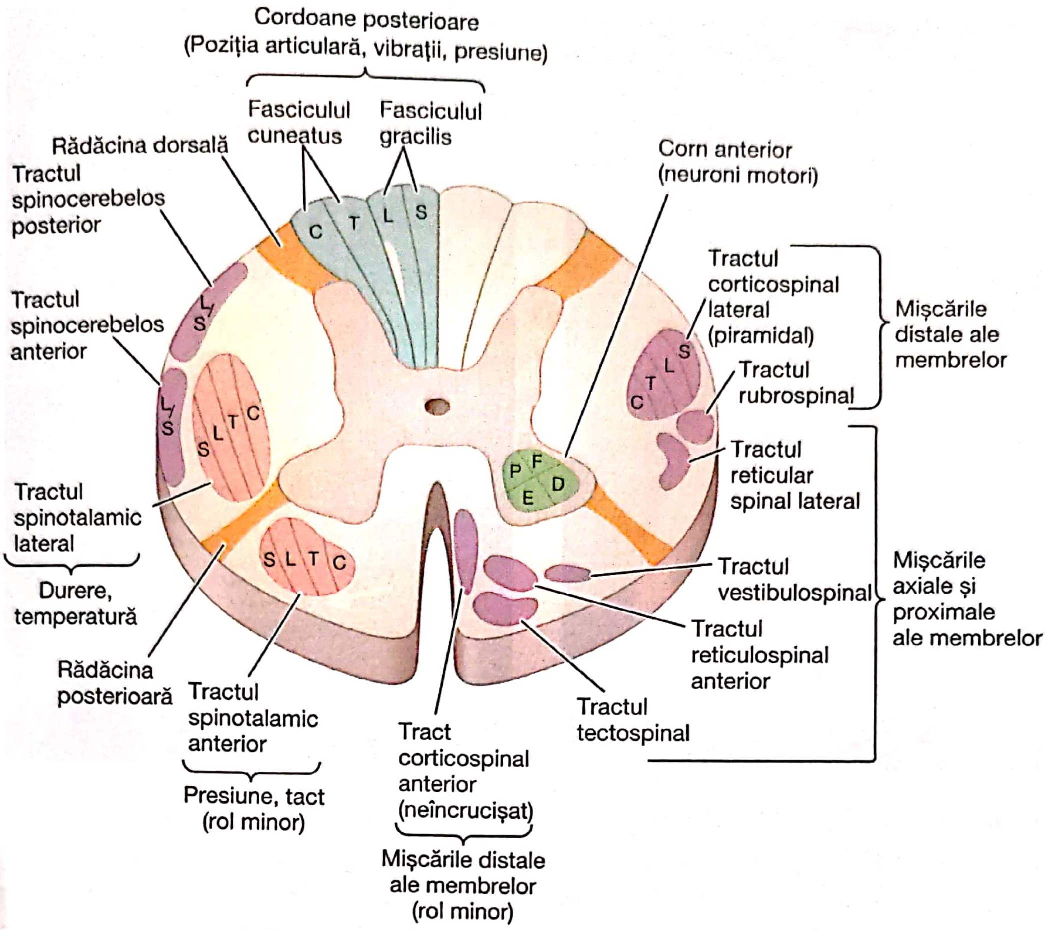


FIGURA 200-1 Secțiune transversală prin măduva spinării, cu reprezentarea structurii, ilustrând principalele căi ascendente (stânga) și descendente (dreapta). Tracturile spinotalamice anterioare și laterale urcă controlateral față de partea corpului pe care îl inervează. C, cervical; E, extensori; F, flexori; L, lombar; P, proximal; S, sacral; T, toracic.

Măduva sacrală (conul medular)

Leziunile la acest nivel determină anestezie în şa, disfuncţia timpurie a vezicii urinare/intestinală, impotenţă sexuală; forţa musculară este în mare măsură păstrată.

Coada de cal (aglomerare de rădăcini nervoase derivate din măduva inferioară)

Leziunile sub nivelul zonei terminale a măduvei spinării la nivelul L_1 produc parapareză flască asimetrică, areflexie cu disfuncţia vezicii urinare/intestinală şi pierderea sensibilităţii sub L_1; durerea este comună şi proiectată la nivelul perineului sau al coapselor.

SINDROAME INTRAMEDULARE ȘI EXTRAMEDULARE

Afecţiunile măduvei spinării pot fi intramedulare (dezvoltate din substanţa medulară) sau extramedulare (compresia măduvei spinării sau a vaselor de sânge). Leziunile extramedulare produc adeseori durere radiculară, semne corticospinale timpurii şi pierderea sensibilităţii în zona sacrală. Leziunile intramedulare determină durere cu caracter de arsură slab localizate, semne corticospinale mai puţin proeminente şi cruţă sensibilitatea perineală/sacrală.

AFECȚIUNI ACUTE ȘI SUBACUTE ALE MĂDUVEI SPINĂRII (VEZI CAP. 21)

Compresiile neoplazice ale măduvei spinării (Cap. 21): Majoritatea neoplasmelor au origine epidurală, fiind rezultatul metastazelor de la nivelul corpilor

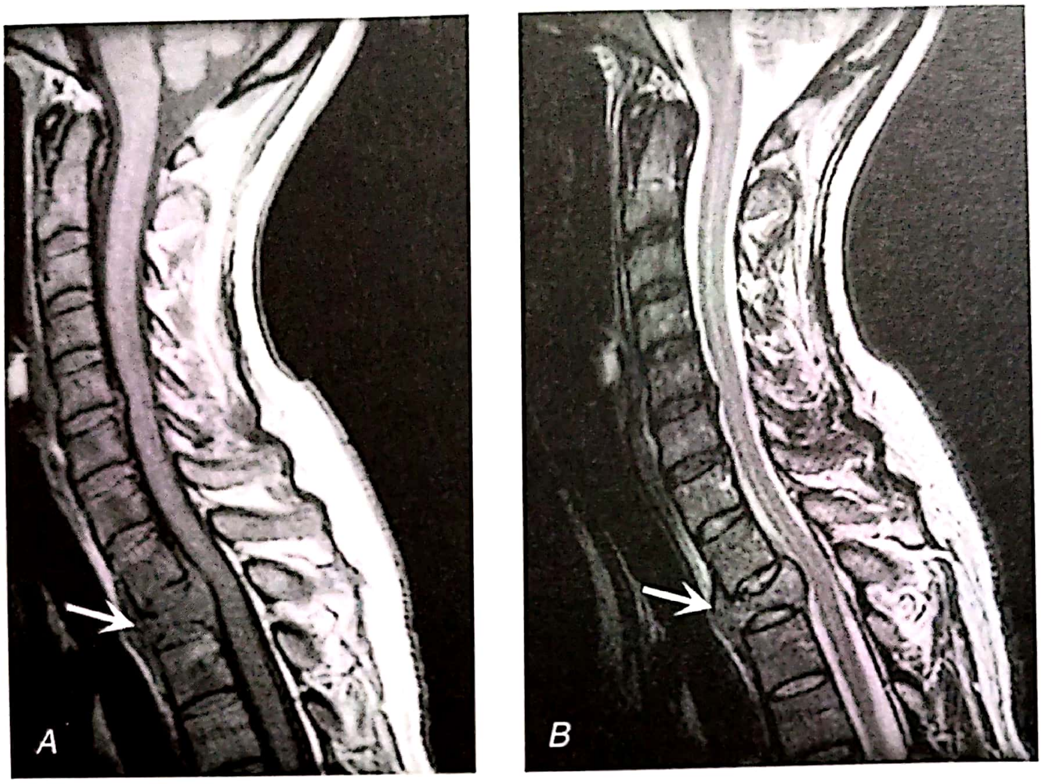


FIGURA 200-2 Compresie epidurală a măduvei spinării cauzată de un cancer de sân. Examenele RMN sagitale T1-ponderate (**A**) și T2-ponderate (**B**) la nivelul joncțiunii cervicotoracice relevă fractura prin compresie a corpului vertebral toracic 2, cu dislocare posterioară și compresia măduvei toracice superioare. Semnalul de intensitate scăzută la nivelul măduvei osoase (A) semnifică înlocuirea de către tumoră.

vertebrali adiacenţi (Fig. 200-2). Aproape orice tumoră malignă poate produce metastaze la acest nivel, mai frecvente fiind ale sânului, ale plămânului, ale prostatei, limfoamele şi discraziile plasmocitelor. Măduva toracică este cel mai frecvent implicată. Durerea posterioară este simptomul iniţial, se accentuează în decubit dorsal, sensibilitatea locală precedând alte simptome cu mai multe săptămâni. Compresia medulară cauzată de metastaze este o urgenţă medicală; în general, terapia nu va anula paralizia cu o durată de peste 48 de ore.

Abcesele spinale epidurale: se prezintă cu o triadă clinică: febră, durere spinală dorsală pe linia mediană şi pareză rapid progresivă; odată ce semnele neurologice apar, progresia compresiei este adesea rapidă.

Hematoamele spinale epidurale: se manifestă prin durere focală sau radiculară, urmată de semne variabile de afectare a măduvei spinării sau a conului medular.

Hernierea acută a discului: hernierea unui disc cervical sau toracic este mai rar întâlnită în comparaţie cu cea a unui disc lombar.

Infarctul măduvei spinării: infarctul la nivelul arterei spinale anterioare produce paraplegie sau tetraplegie, pierderea disociată a sensibilităţii afectând sensibilitatea dureroasă şi termică, dar cruţă sensibilitatea vibratorie şi atrokinetică (arterele spinale posterioare) şi pierderea controlului sfincterian. Debutul poate fi brusc sau progresiv în minute sau ore. Infarctul măduvei spinării este asociat cu ateroscleroza aortică, anevrismul disecant de aortă, ocluzia arterei vertebrale, intervenţii chirurgicale pe aortă sau hipotensiunea arterială profundă. Tratamentul se adresează afecţiunii predispozante.

Mielopatii mediate imun: mielopatia transversă acută (MTA) apare la 1% dintre pacienţii cu lupus eritematos sistemic; se asociază cu anticorpii antifosfolipidici.

Sindromul Sjögren, sindromul Behçet, bolile mixte de țesut conjunctiv și vasculita p-ANCA reprezintă alte cauze. Sarcoidoza poate produce MTA cu edem important al măduvei spinării. Bolile demielinizante [neuromielita optică (NMO) sau scleroza multiplă] se pot manifesta ca MTA; corticosteroizii (metilprednisolon i.v., urmat de prednison p.o.) sunt indicați pentru simptomele moderate până la severe; cazurile refractare pot răspunde la plasmafereză (Cap. 202). Tratamentul cu micofenolat mofetil (250 mg x 2/zi, crescând treptat doza până la 1 000 mg x 2/zi) sau anticorpi mononucleari anti-CD 20 poate proteja împotriva recidivării în NMO. Alte cazuri de MTA sunt idiopatice.

Mielopatii infecțioase: herpes zosterul este cea mai frecventă etiologie virală, dar au fost identificați și virusul herpes simplex tip 1 și tip 2, EBV, CMV și virusul rabiei. În cazurile de suspiciune de mielită virală, se începe tratamentul cu antivirale până la sosirea rezultatelor de la laborator. Etiologia bacteriană sau micobacteriană este mai rară. Schistosomiaza este o importantă cauză universal răspândită la mielita parazitară.

MIELOPATII CRONICE

Mielopatia spondilitică: este una dintre cele mai frecvente cauze ale dificultăților la mers în rândul persoanelor vârstnice. Se manifestă prin dureri și rigiditate la nivelul gâtului și umărului, durere radiculară la nivelul brațului și parapareză spastică progresivă cu parestezii și pierderea sensibilității vibratorii; în cazurile grave poate apărea incontinență urinară. Reflexele osteotendinoase la nivelul membrelor superioare sunt diminuate de un anumit nivel. Diagnosticul este stabilit cel mai bine prin RMN. Tratamentul este chirurgical (Cap. 54).

Malformații vasculare: reprezintă cea mai importantă cauză tratabilă de mielopatie progresivă sau episodică. Pot apărea la orice nivel; diagnosticul este adeseori sugerat de RMN cu rezoluție înaltă (Fig. 200-3), dar este confirmat prin angiografie selectivă spinală. Embolizarea, cu ocluzia vaselor colaterale majore, reprezintă tratamentul de elecție.

Mielopatii asociate cu retrovirusurile: infecția cu HTLV-1 poate produce parapareza spastică lent progresivă, cu dureri, pierderea sensibilității și tulburări vezicale variabile; diagnosticul se stabilește prin evidențierea anticorpilor specifici în ser. Tratamentul este simptomatic. O mielopatie vasculară progresivă poate să apară, de asemenea, în infecția cu HIV.

Siringomielia: reprezintă o expansiune cavitară a măduvei spinării, care poate produce o mielopatie progresivă; poate fi o manifestare izolată sau se poate asocia cu protruzia amigdalelor cerebeloase în canalul spinal cervical (malformație Chiari tip 1). Manifestările tipice sunt pierderea sensibilității dureroase/termice la nivelul gâtului, al umerilor, al antebrațelor și al mâinilor, pareză areflexică a membrelor superioare și parapareză spastică progresivă; de asemenea, pot apărea cefalee declanșată de tuse, parestezii la nivelul feței sau cifoscolioză toracică. Diagnosticul se bazează pe RMN, iar tratamentul este chirurgical, dar adeseori ineficient.

Scleroza multiplă: afectarea măduvei spinării este frecventă, fiind o cauză majoră de dizabilitate în formele progresive de SM (Cap. 202).

Degenerescența mixtă subacută (deficiența de vitamină B_{12}): se prezintă cu parestezii la nivelul mâinilor și al picioarelor, pierderea precoce a sensibilității vibratorii/artrokinetice, pareză progresivă spastică/ataxică și abolirea reflexelor determinată de o neuropatie periferică supraadăugată; pot fi prezente modificările mintale („nebunia megaloblastică") și atrofie optică, ca și o anemie macrocitară. Diagnosticul este confirmat printr-un nivel seric scăzut de vitamină B_{12},



FIGURA 200-3 Malformație arteriovenoasă. Examen RMN sagital al măduvei toracice: tehnica pe gol T_2 ghidată ecografic (*stânga*) și imagine T_1 post-constrast (*dreapta*). Pe imaginea T_2-ponderată (*stânga*), intensitatea anormal de înaltă a semnalului este notată în zona centrală a măduvei (*vârful săgeților*). Numeroase puncte fără flux crestează măduva dorsală și ventrală (*săgeată*). Acestea reprezintă plexuri venoase anormal de dilatate de către o fistulă arteriovenoasă durală. După administrarea substanței de contrast (*dreapta*) sunt vizualizate multiple vene mărite, serpinginoase (*săgeți*) la nivelul măduvei toracice anterioare și posterioare, diagnostice pentru fistula arteriovenoasă. Acest pacient era un bărbat în vârstă de 54 de ani cu un istoric de parapareză progresivă de 4 ani.

niveluri crescute ale homocisteinei și ale acidului metilmalonic. Tratamentul constă în corectarea deficitului vitaminic cu 1 mg de vitamină B_{12} i.m., repetat la intervale regulate sau chiar urmat de tratament oral.

Mielopatia hipocuprică: este aproape identică din punct de vedere clinic cu degenerescența mixtă subacută (mai sus). Diagnosticul se bazează pe evidențierea nivelului seric scăzut de cupru și de ceruloplasmină. Unele cazuri sunt idiopatice, iar altele sunt urmarea unor proceduri GI care împiedică absorbția. Tratamentul constă în administrarea de suplimente cu cupru.

Tabesul dorsal (sifilis terțiar): simptomele constau în dureri lancinante, ataxie la mers, tulburări vezicale și crize viscerale. Semnele cardinale ale tabesului sunt abolirea reflexelor la nivelul picioarelor, afectarea sensibilității vibratorii/artrokinetice, semnul Romberg și pupile Argyll-Robertson, care nu se contractă la lumină, dar reacționează la acomodare.

Paraplegia spastică familială: cazurile de spasticitate progresivă și pareza picioarelor apar pe baze familiale; poate fi cu transmitere autozomal dominantă, recesivă sau X-linkată. Au fost identificați peste 20 de loci diferiți.

Adrenomieloneuropatia: este o afecţiune X-linkată, o variantă a adrenoleucodistrofiei. Afectează de obicei bărbaţii cu antecedente de insuficienţă suprarenaliană şi care dezvoltă apoi o parapareză progresivă spastică. Femeile heterozigote pot dezvolta mielopatie progresivă cu evoluţie lentă, fără insuficienţă suprarenaliană. Diagnosticul se bazează pe nivelul ridicat în ser al acizilor graşi cu lanţ foarte lung. Nu există o terapie eficientă, dar s-au încercat transplantul de măduvă hematopoietică şi suplimente nutriţionale.

COMPLICAŢII

Complicaţiile includ: tulburări vezicale cu risc crescut de infecţie urinară, tulburări ale motilităţii intestinale, ulcere cutanate de presiune, insuficienţă respiratorie în leziunile cervicale înalte, hipertensiune arterială paroxistică sau hipotensiune arterială cu modificări de volum, hipertensiune arterială severă şi bradicardie cu răspuns la stimulii nocivi, distensia vezicală sau intestinală, tromboze venoase şi embolie pulmonară.

Pentru mai multe informaţii, vezi Hauser S. L., Ropper A. H.: Diseases of the Spinal Cord, cap. 377, p. 3366, în HPIM-18.

CAPITOLUL 201
Tumorile sistemului nervos

ABORDAREA PACIENTULUI — Tumorile sistemului nervos

Manifestări clinice: tumorile cerebrale de orice tip se prezintă de obicei cu simptome şi semne generale şi/sau focale. Simptomele nespecifice generale includ: cefalee, tulburări cognitive, de personalitate şi de mers. Cefaleea clasică asociată cu o tumoră cerebrală este mai evidentă dimineaţa şi se ameliorează în timpul zilei, dar acest pattern apare astăzi doar la un număr mic de pacienţi. Edemul papilar sugerează creşterea presiunii intracraniene. Semnele şi simptomele focale includ: hemipareză, afazie sau deficite de câmp vizual, care sunt în mod tipic subacute şi progresive. Convulsiile sunt manifestări frecvente, care apar la aproximativ 25% dintre pacienţii cu metastaze cerebrale sau glioame maligne.

Evaluare: tumorile cerebrale primitive nu produc anormalităţi serologice caracteristice neoplasmelor, cum ar fi un VSH crescut sau prezenţa de antigene specifice tumorale, spre deosebire de metastaze. RMN-ul cu contrast este testul diagnostic de elecţie pentru orice pacient cu suspiciune de tumoră cerebrală; CT este rezervată pentru pacienţii cu contraindicaţii pentru RMN. Tumorile cerebrale maligne sunt mai bine vizualizate cu contrast şi pot prezenta arii centrale de necroză; caracteristic este edemul înconjurător al substanţei albe. Glioamele cu malignitate scăzută nu prezintă în mod caracteristic contrast crescut. Testele adiţionale, de exemplu angiograma cerebrală, EEG sau puncţia lombară, sunt rareori indicate sau utile.

TRATAMENT SIMPTOMATIC

- Corticosteroizii (dexametazonă 12-16 mg/zi în doze divizate p.o. sau i.v.) pentru scăderea edemului.
- Anticonvulsivantele (levitiracetam, topiramat, lamotrigină, acid valproic sau lacosamid), pentru pacienţii care prezintă convulsii, nu au rol profilactic.
- Pentru pacienţii imobilizaţi, se administrează doze scăzute de heparină, s.c.

TRATAMENT DEFINITIV

- Se bazează pe tipul specific de tumoră şi include: tratament chirurgical, radioterapie (RT) şi chimioterapie.

TUMORI CEREBRALE PRIMITIVE

Astrocitoamele

Astrocitomul este o tumoră infiltrativă cu origine prezumtivă în celulele gliale, fiind cea mai frecventă tumoră primitivă intracraniană. Expunerea la radiaţii ionizante reprezintă singurul factor de risc cunoscut; un număr de sindroame ereditare rare (neurofibromatoza, scleroza tuberoasă) se asociază cu risc crescut de astrocitoame. Infiltraţia de-a lungul căilor substanţei albe împiedică adesea rezecţia totală. Studiile imagistice (Fig. 201-1) nu evidenţiază extinderea completă a tumorii. Tumorile de gradul I (astrocitomul pilocitic) sunt cele mai frecvente tumori la copil, localizate în mod tipic la nivelul cerebelului, cu prognostic excelent după excizia chirurgicală completă. Astrocitoamele de gradul II se manifestă de obicei prin convulsii apărute la adulţii tineri; dacă este posibil, trebuie rezecate chirurgical. RT şi agenţii chimioterapici de tipul temozolamidului sunt din ce în ce mai mult utilizaţi şi pot fi utili. Astrocitoamele de gradul III (astrocitoame anaplastice) şi de gradul IV (glioblastoame) au tratament similar cu rezecţia chirurgicală de maximă siguranţă, urmată de RT cu administrare concomitentă şi adjuvantă de temozolamid sau cu RT şi temozolamid, dar ca tratament adjuvant. Supravieţuirea medie în glioblastom este de 12-15 luni. Invariabil, glioblastoamele recidivează, opţiunile de tratament incluzând reintervenţie chirurgicală, implantarea de caşete cu carmustină şi chimioterapice (bevacizumab). Factorii de prognostic nefavorabil cei mai importanţi pentru astrocitoamele cu malignitate mare sunt vârsta înaintată, caracteristicile histologice de glioblastom, starea generală precară şi tumora nerezecabilă.

Oligodendroglioamele

În general, oligodendroglioamele răspund mai bine la tratament şi au un prognostic mai bun în comparaţie cu tumorile astrocitare pure. Sunt mai puţin infiltrative şi adeseori calcificate parţial. Tratamentul este chirurgical şi, dacă este necesar, radio- şi chimioterapic. Supravieţuirea medie depăşeşte 10 ani. Răspunsul la chimioterapie este îmbunătăţit când sunt prezente deleţii ale cromozomilor 1p şi 19q.

Ependimoamele

Aceste tumori derivă din celulele ependimale; au o celularitate mare. La adult, sunt localizate mult mai frecvent în canalul spinal decât în encefal. Dacă este posibilă excizia totală, prognosticul este excelent. Tumorile rezectate parţial recidivează şi necesită radioterapie.

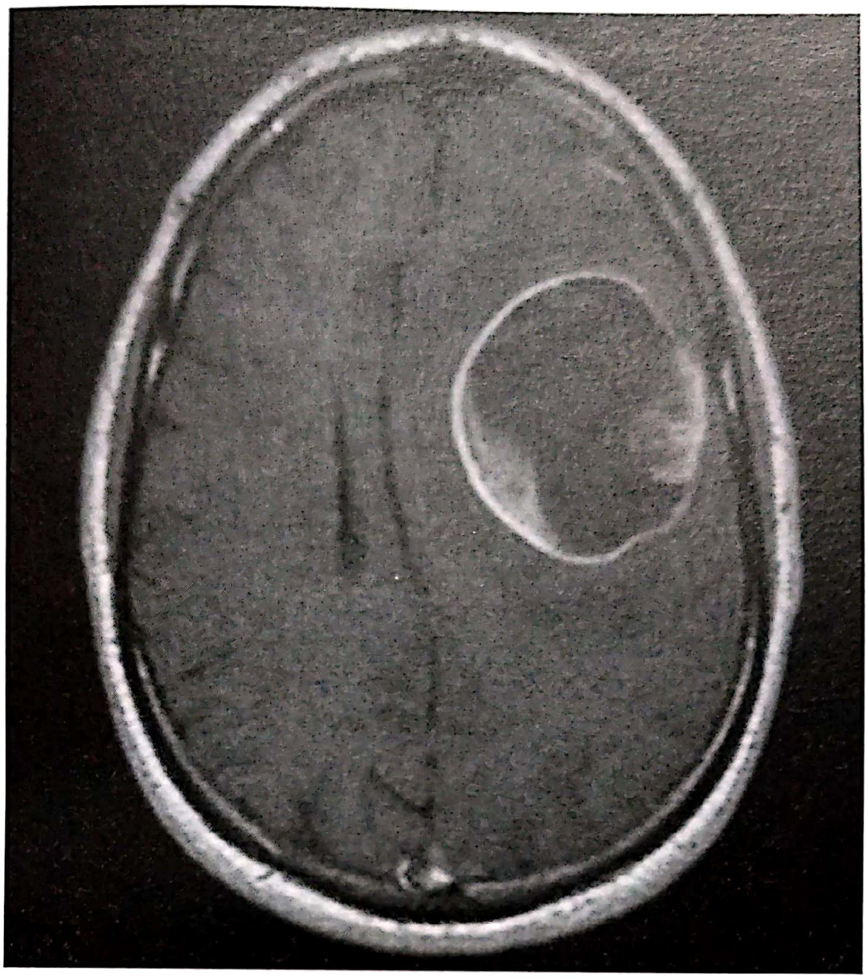


FIGURA 201-1 RMN cu semnal T1 post-gadoliniu al unui glioblastom chistic mare situat în lobul frontal stâng.

Limfomul primitiv al SNC

Este un neoplasm al celulelor B; apare în special la pacienţii imunodepresaţi (transplant de organe, SIDA). Se poate prezenta ca o singură leziune de masă, leziuni de masă multiple sau boală meningeală. Mulţi pacienţi prezintă răspuns tranzitoriu, uneori dramatic, la administrarea de corticosteroizi; de aceea, de câte ori este posibil, nu se administrează corticosteroizi până la obţinerea rezultatelor biopsiei. Pacienţii trebuie testaţi pentru HIV; extensia bolii este evaluată prin PET sau CT al întregului corp, RMN al coloanei vertebrale, analiza LCR şi examinarea oculară cu lampa cu fantă. La pacienţii imunocompetenţi, tratamentul cu doze mari de metotrexat prelungeşte supravieţuirea medie cu 50 de luni; aceasta poate fi crescută prin administrarea concomitentă de RT a întregului craniu şi combinaţii adiţionale de alţi agenţi chimioterapeutici (de exemplu, citarabină sau rituximab). La pacienţii imunocompromişi, prognosticul este nefavorabil; tratamentul constă din doze înalte de metotrexat, RT al întregului craniu şi, în infecţia cu HIV, terapie antiretrovirală.

Meduloblastoamele

Sunt cele mai frecvente tumori cerebrale maligne la copil. 50% dintre meduloblastoame se localizează în fosa posterioară; au celularitate înaltă; provin din precursorii celulelor nervoase. Tratamentul este chirurgical, radio- şi chimioterapic. Aproximativ 70% dintre pacienţi supravieţuiesc pe termen lung, dar cu afectare neurocognitivă semnificativă.



FIGURA 201-2 RMN cu semnal T1 post-gadoliniu care evidențiază meningioame multiple de-a lungul falx cerebri și în cortexul parietal stâng.

Meningioamele

Meningioamele sunt cele mai frecvente tumori primitive cerebrale; sunt mase extraaxiale atașate de dura mater; imaginea unei mase tumorale cu contrast este esențială pentru diagnostic (Fig. 201-2). Rezecția chirurgicală totală a meningioamelor benigne simpatice este curativă. În cazul rezecției subtotale, RT locală reduce recurențele. Meningioamele mici, asimptomatice pot fi urmărite radiologic, fără a se interveni chirurgical. Meningioamele cu trăsături de agresivitate se excizează chirurgical, apoi se aplică RT.

Schwannoamele

Schwannoamele vestibulare se manifestă prin surditate unilaterală progresivă, neexplicată. RMN-ul evidențiază o masă densă, uniform dezvoltată la nivelul unghiului cerebelo-pontin. Excizia chirurgicală poate să păstreze auzul la nivelul urechii implicate.

TUMORILE CEREBRALE METASTATICE

Majoritatea metastazelor cerebrale se realizează pe cale hematogenă. Metastazele craniene invadează rareori creierul; ele pot comprima țesutul cerebral adiacent și nervii cranieni sau pot produce obstrucția sinusurilor venoase intracraniene. Tumorile primare care metastazează frecvent în sistemul nervos sunt listate în Tabelul 201-1. RMN evidențiază metastazele cerebrale ca leziuni bine delimitate și de dimensiuni mai mari pe imaginile cu gadoliniu. Aspectul inelar este nespecific; diagnosticul diferențial include: abcesul cerebral, necroză

TABELUL 201-1 FRECVENȚA TUMORILOR PRIMITIVE CARE METASTAZEAZĂ LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

	Cerebrale, %	ML, %	CEMS, %
Plămân	41	17	15
Sân	19	57	22
Melanom	10	12	4
Prostată	1	1	10
Tract GI	7	—	5
Renal	3	2	7
Limfom	< 1	10	10
Sarcom	7	1	9
Altele	11	—	18

Abrevieri: CEMS, compresie epidurală a măduvei spinării; GI, gastrointestinal; ML, metastază leptomeningeală.

de iradiere, toxoplasmoza, granuloamele, tuberculoza, sarcoidoza, leziunile demielinizante, tumorile cerebrale primitive, limfomul SNC, accidentul vascular cerebral, hemoragia şi traumatismele. Screeningul pentru cancerul ocult include: examinarea pielii şi a glandei tiroide; antigenul carcino-embrionic în sânge (CEA) şi teste funcţionale hepatice; CT toracic, abdominal şi pelvian. La aproximativ 10% dintre pacienţi, un cancer sistemic se poate manifesta prin metastaze cerebrale; pentru planificarea tratamentului, este necesară biopsia tumorii primare sau a metastazelor cerebrale accesibile. Tratamentul constă în administrarea de corticosteroizi, anticonvulsivante, RT sau intervenţie chirurgicală. Adeseori, se administrează RT al întregului craniu deoarece există multiple depozite microscopice de celule tumorale în creier; radiochirurgia stereotaxică este benefică pentru pacienţii cu maximum trei metastaze demonstrate la RMN. Dacă se descoperă o singură metastază, tratamentul constă în excizie chirurgicală urmată de RT al întregului encefal. Chimioterapia sistemică poate determina un răspuns bun în cazurile rare de tumori înalt chimiosensibile (de exemplu, tumorile cu celule germinale).

Metastazele leptomeningeale

Manifestările clinice ale metastazelor leptomeningeale includ: cefalee, encefalopatie, simptome ale nervilor cranieni sau poliradiculare. Diagnosticul se bazează pe citologia LCR, RMN (depozite tumorale nodulare meningeale sau contrast meningeal difuz) sau biopsia meningeală. Se asociază cu hidrocefalie din cauza obstrucţiei căilor de transport ale LCR. Tratamentul este paliativ, frecvent cu RT sau chimioterapie.

Compresia malignă a măduvei spinării

(Vezi Cap. 21). Expansiunea ultrioară a metastazelor vertebrale în spaţiul epidural produce compresia măduvei spinării. Tumorile primitive implicate includ cancerul pulmonar, de sân sau prostată. Durerea de spate (> 90%) precede apariţia slăbiciunii musculare, a nivelului senzitiv şi a incontinenţei. Este o urgenţă medicală; este esenţială recunoaşterea precoce a compresiei măduvei

spinării pentru a preveni sechelele neurologice definitive. Diagnosticul se bazează pe RMN-ul coloanei vertebrale.

COMPLICAȚIILE RADIOTERAPIEI

După RT a SNC apar leziuni care pot fi clasificate în 3 pattern-uri:

1. Afectare acută – cefalee, somnolență, agravarea deficitelor neurologice care apar în timpul sau imediat după RT. Se observă rar în cadrul protocoalelor curente. Se poate preveni şi trata cu corticosteroizi.
2. Afectare precoce – somnolență (la copii), semnul Lhermitte; apare la câteva săptămâni sau luni după RT. Se asociază cu creşterea semnalului T2 şi uneori a consolidării pe RMN. Este autolimitantă şi răspunde la corticoterapie.
3. Afectarea tardivă – demență sau alte deficite neurologice progresive; în mod tipic, apare la luni sau ani de zile după RT. Se observă anomalii ale substanței albe la RMN (leucoencefalopatie) sau masă tumorală cu contrast crescut, cu aspect inelar (necroză de iradiere). PET face diferența între necroza de iradiere şi recidiva tumorală. Necroza de iradiere progresivă este tratată paliativ, prin rezecția chirurgicală, dacă nu poate fi tratată cu corticosteroizi. Afectarea prin iradiere a arterelor mari accelerează dezvoltarea aterosclerozei, dar un risc crescut de accident vascular cerebral devine semnificativ numai la câțiva ani după RT. Disfuncția endocrină este cauzată de efectele întârziate ale RT asupra hipofizei sau a hipotalamusului. Dezvoltarea unui neoplasm secundar este un alt risc al iradierii terapeutice, care apare la mai mulți ani după expunere.

Pentru mai multe informații, vezi DeAngelis L. M., Wen P. Y.: Primary and Metastatic Tumors of the Nervous System, cap. 379, p. 3382, în HPIM-18.

CAPITOLUL 202
Scleroza multiplă (SM)

SM se caracterizează prin inflamație cronică şi distrugerea selectivă a mielinei SNC. Din punct de vedere patologic, zonele multiple de cicatrizare din SM se numesc *plăci*. Se crede că etiologia este autoimună, cu susceptibilitate determinată de factori genetici şi de mediu. SM afectează aproximativ 350 000 de americani; debutul este cel mai frecvent în perioada de adult; femeile sunt afectate mai mult de trei ori în comparație cu bărbații.

MANIFESTĂRI CLINICE

Debutul SM poate fi abrupt sau insidios. Unii pacienți prezintă simptome atât de uşoare, încât nu pun pacientul în situația de a cere îngrijire medicală timp de luni sau ani. Cele mai frecvente sunt atacurile de disfuncție neurologică care durează de obicei săptămâni sau luni şi care sunt urmate de recuperare variabilă; unii pacienți prezintă inițial deteriorare neurologică progresivă, lentă. Simptomele se agravează treptat cu starea de fatigabilitate, efortul fizic sau căldura. Manifestările SM sunt variabile, dar includ de obicei slăbiciune şi/sau tulburări senzoriale implicând membrele, tulburări de vedere, de mers şi de coordonare, micțiuni imperioase sau frecvente şi stare de oboseală anormală. Implicarea

motorie se manifestă ca oboseală în timpul activităţii, dificultăţi de mers şi absenţa dexterităţii. Sunt frecvente paresteziile localizate, „furnicături şi ace" şi senzaţia de „zonă moartă". Nevrita optică poate determina vedere încețoșată în câmpul vizual central, adesea asociată cu dureri retroorbitale accentuate de mişcările oculare. Implicarea trunchiului cerebral determină diplopie, nistagmus, vertij, dureri faciale, parestezii, slăbiciune, hemispasm sau miokimie (contracţii vibratorii cronice ale musculaturii faciale). Ataxia, tremorul și disartria apar în cazul lezării căilor cerebelare. Simptomul Lhermitte, o senzaţie pasageră asemănătoare trecerii curentului electric, produsă de flectarea gâtului, apare în afectarea măduvei spinale cervicale. Criteriile de diagnostic sunt enumerate în Tabelul 202-1; afecţiunile care pot fi confundate cu SM sunt listate în Tabelul 202-2.

EXAMENUL FIZIC

De obicei, semnele anormale la examinare sunt mai larg răspândite decât se aşteaptă în urma anamnezei. Se verifică anomaliile în câmpul vizual, pierderea acuităţii vizuale, tulburarea percepţiei culorilor, paloare sau papilită optică, defect pupilar aferent (dilataţie paradoxală la lumina directă, urmată de constricţie ca răspuns la lumina indirectă), nistagmus, oftalmoplegie internucleară (întârzierea sau dispariţia adducţiei la un ochi, însoţită de nistagmus la ochiul în abducţie, la tentativa de a orienta privirea orizontală spre lateral), parestezii sau slăbiciune facială, disartrie, slăbiciune şi spasticitate, hiperreflexie, clonus talocrural, ataxie, tulburări senzoriale.

EVOLUȚIA BOLII

Există patru categorii generale:

- *SM recidivantă-remitentă (SMRR)* se caracterizează prin atacuri recurente ale disfuncţiilor neurologice cu sau fără recuperare; între atacuri, leziunile neurologice nu progresează. Reprezintă 85% dintre cazurile de SM nou apărute.
- *SM secundar progresivă (SMSP)* se prezintă întotdeauna iniţial ca SMRR, dar se dezvoltă progresiv. Majoritatea cazurilor de SMRR evoluează în final la SMSP (aproximativ 2% în fiecare an).
- *SM primar progresivă (SMPP)* se caracterizează prin progresia treptată a incapacităţii de la debutul bolii, fără atacuri discrete; reprezintă 15% dintre cazurile de SM nou apărute.
- *SM progresiv-recidivantă (SMPR)* este o formă rară care începe ca o SM primar progresivă, dar apar recidive suprapuse.

SM este o afecţiune cronică; la 15 ani după diagnostic, doar 20% dintre pacienţi nu au nicio limitare funcţională; 33-50% dintre pacienţi vor evolua la SMSP şi vor necesita asistenţă pentru deplasare.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

RMN-ul evidenţiază zone strălucitoare multifocale la secvenţele T2 la > 95% dintre pacienţi, adesea cu localizare periventriculară; la examenul cu gadoliniu se evidenţiază leziuni acute, cu distrugerea barierei hematoencefalice (Fig. 202-1). De asemenea, RMN-ul este util pentru diagnosticul diferenţial al SM, deşi caracteristicile SM nu sunt foarte specifice. Modificările din LCR constau din pleiocitoză limfocitară uşoară (5 la 25% dintre pacienţi, fagocite oligoclonale (75-90%), IgG crescute (80%) şi proteine totale normale. Testarea răspunsurilor evocate vizual, auditive şi somatosenzoriale pot identifica leziunile silenţioase clinic; unul sau mai multe răspunsuri evocate sunt anormale la 80-90% dintre pacienţi. Studiile de urodinamică sunt utile în managementul simptomelor vezicale.

TABELUL 202-1 CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU SM

Manifestări clinice	Date adiționale necesare pentru diagnosticul SM
2 sau mai multe atacuri; dovezi clinice obiective a 2 sau mai multe leziuni sau dovada clinică obiectivă a unei leziuni cu evidențierea rezonabilă a unui atac anterior	Nu
2 sau mai multe atacuri; dovadă clinică obiectivă a unei singure leziuni	Diseminare în spațiu, demonstrată prin: • ≥ o leziune T2 la RMN, în două din patru regiuni ale SNC tipice pentru SM (periventricular, juxtacortical, infratentorial sau măduva spinării) *sau* • Se așteaptă un atac clinic suplimentar implicând o regiune diferită a SNC
1 atac; dovadă clinică obiectivă a 2 sau mai multe leziuni	Diseminare în timp, demonstrată prin: • Prezența simultană de leziuni asimptomatice cu intensitate crescută și hipointense după administrarea de gadoliniu *sau* • O nouă leziune (sau mai multe) în T2 și/sau intensitate crescută după administrarea de gadoliniu în studiile seriate RMN, indiferent de sincronizarea sa cu referință la scanarea inițială *sau* • Se așteaptă un atac clinic secundar
1 atac; dovadă clinică obiectivă a unei leziuni (sindrom clinic izolat)	Diseminare în spațiu și timp, demonstrată prin: Pentru diseminarea în spațiu: • ≥ o leziune T2 în cel puțin două din patru regiuni tipice ale SNC (periventricular, juxtacortical, infratentorial sau măduva spinării) *sau* • Se așteaptă un atac clinic secundar implicând o altă zonă a SNC *și* Pentru diseminarea în timp: • Prezența simultană de leziuni asimptomatice cu intensitate crescută și hipointense după administrarea de gadoliniu *sau* • O nouă leziune (sau mai muulte) în T2 și/sau intensitate crescută după administrarea de gadoliniu în studiile seriate RMN, indiferent de sincronizarea sa cu referință la scanarea inițială *sau* • Se așteaptă un atac clinic secundar

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 202-1 CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU SM (CONTINUARE)

Manifestări clinice	Date adiționale necesare pentru diagnosticul SM
Progresie neurologică insidioasă sugestivă pentru SM (SMPP)	Un an de evoluție a bolii (determinată retrospectiv sau prospectiv) *plus* Cel puțin 2 dintre următoarele criterii: Dovada diseminării în spațiu, în *creier*, pe baza ≥ 1 leziune T2+ în regiuni tipice pentru SM: periventricular, juxtacortical, infratentorial Dovada diseminării în spațiu, în *măduva spinării*, pe baza ≥ 2 leziuni T2+ în măduvă LCR pozitiv (dovadă de focalizare izoelectrică a fagocitelor oligoclonale și/sau index IgG crescut

Sursă: după Polman C. H. și colab.: *Diagnostic criteria for multiple sclerosis*: 2010 revisions to the „McDonald Criteria". Ann Neurol 69:292, 2011.

TABELUL 202-2 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SM

Encefalomielita diseminată acută
Sindromul anticorpilor antifosfolipidici
Boala Behçet
Arteriopatia cerebrală autozomal dominantă, infarcte subcorticale și leucoencefalopatia (CADASIL)
Leucodistrofii congenitale (de exemplu, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromatică)
Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
Nevrita optică ischemică (arteritică și nonarteritică)
Boala Lyme
Encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică și accident vascular cerebral (MELAS)
Neoplasme (de exemplu, limfom, gliom, meningiom)
Sarcoidoză
Sindromul Sjögren
Accidentul vascular cerebral și boala ischemică cerebro-vasculară
Sifilis
Lupusul eritematos sistemic și boli vasculare de colagen înrudite
Parapareza spastică tropicală (infecția cu HTLV I/II)
Malformații vasculare (în special fistule AV spinale durale)
Vasculite (primitive SNC și altele)
Deficiență de vitamina B_{12}

Abrevieri: AV, arteriovenos; HTLV, virusul limfotropic uman pentru celulele T; SNC, sistem nervos central.

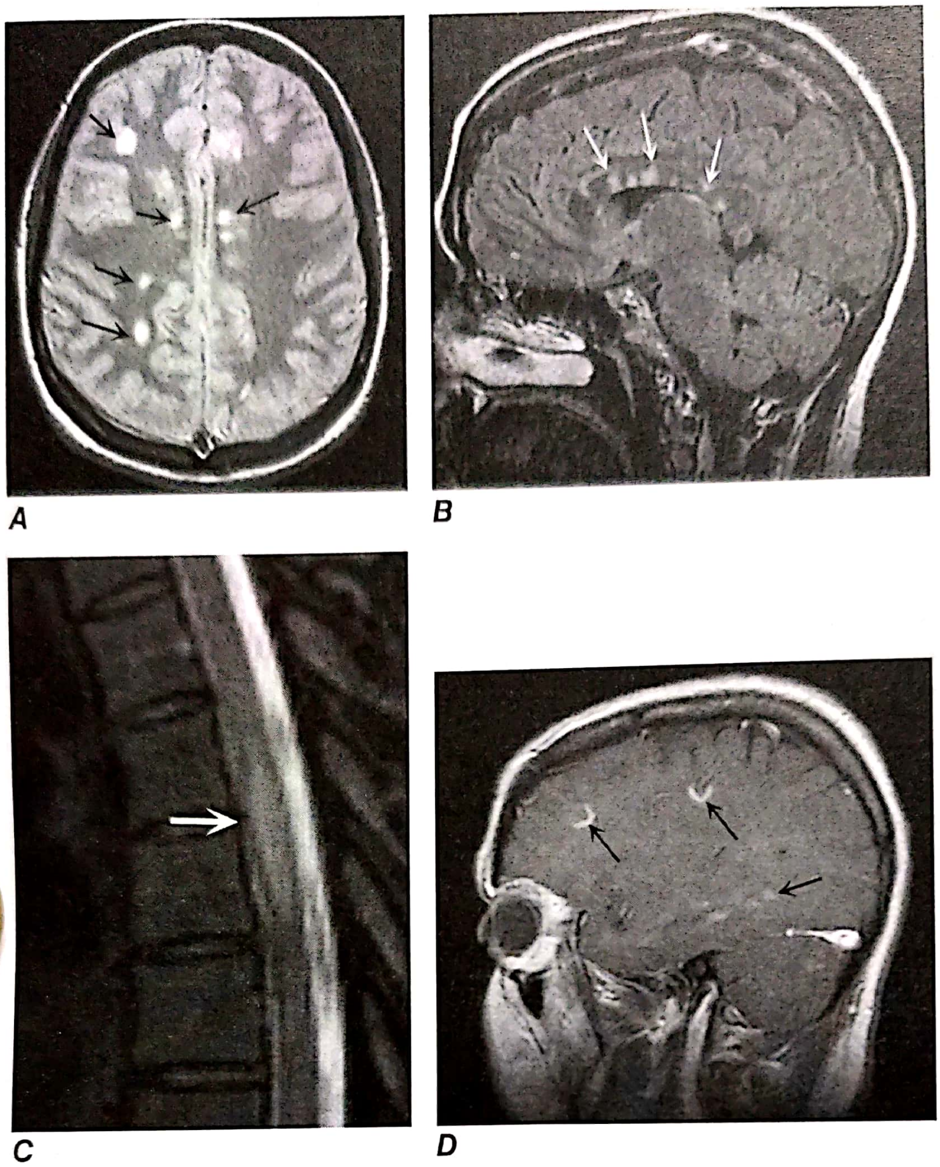
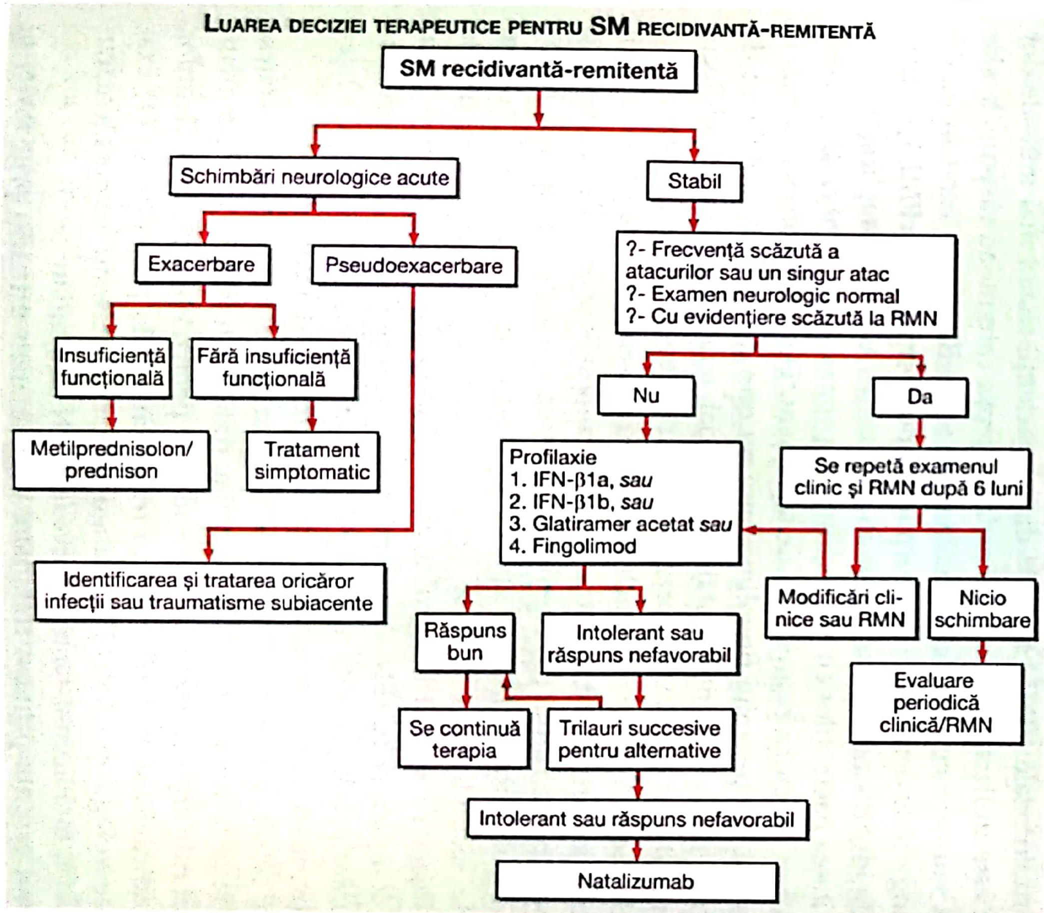


FIGURA 202-1 Caracteristicile RMN în SM. **A.** Imaginile primelor ecouri axiale cu T2 demonstrează semnale luminoase multiple în substanța albă, tipic pentru SM. **B.** Imagine sagitală T2 FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) în care semnalul puternic al LCR este suprimat. LCR apare negru, în timp ce zonele de edem cerebral cu demielinizare apar cu semnal puternic, cum se vede aici în corpul calos (*săgețile*). Leziunile în corpul calos anterior sunt frecvente în SM și rare în bolile vasculare. **C.** Imaginea sagitală prin tehnica pe gol T2 a coloanei toracice evidențiază o leziune fuziformă cu semnal foarte puternic în zona toracică mijlocie a măduvei spinării. **D.** Imaginea sagitală T1, obținută după administrarea i.v. de gadoliniu DPTA, relevă zone focale ale leziunii barierei hematoencefalice, identificate ca zone cu intensitate crescută a semnalului (*săgețile*).

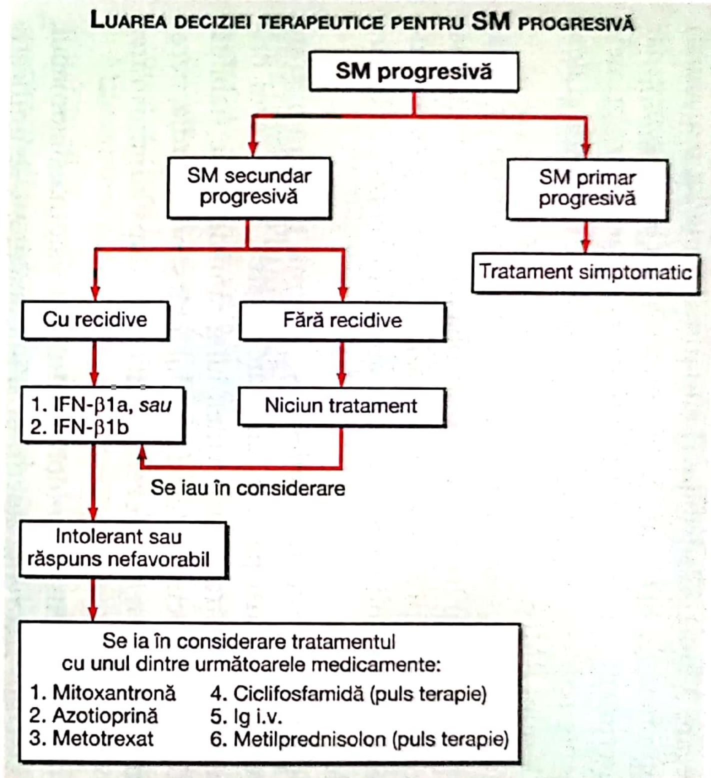
TRATAMENT **Scleroză multiplă (Vezi Fig. 202-2)**

TRATAMENTUL DE INFLUENȚARE A BOLII PENTRU FORMELE DE SM (SMRR, SMSP CU EXACERBĂRI)

- Sunt disponibile șapte medicamente: interferon (IFN)-β1a (Avonex, 30 μg i.m. o dată pe săptămână), IFN-β1a (Rebif, 44 μg s.c. de trei ori pe săptămână), IFN-β1b (betaseron, 250 μg s.c. la două zile), glatiramer acetat



A



B

FIGURA 202-2 Luarea deciziei terapeutice pentru SM.

(Copaxone, 12 mg/zi s.c.), natalizumab (Tysabri, 300 mg i.v. la 4 săptămâni), fingolimod (Gilenya, 0,5 mg/p.o.) și mitoxantronă (Novantron, 12 mg/m^2 i.v. la fiecare 3 luni). Cladribine (Leustatin, 3,5 mg/kg p.o. anual) nu a fost încă aprobată de FDA sau de European Medicines Agency, dar este utilizată experimental în unele clinici din lume. Fiecare dintre primele patru medicamente reduce rata exacerbărilor cu aproximativ 30% și dezvoltarea de noi leziuni RMN.

- Preparatele de interferon care se administrează de mai multe ori pe săptămână (de exemplu, Rebif sau Betaseron) par să aibă o eficacitate puţin mai mare în comparaţie cu agenţii ce se administrează o dată pe săptămână (de exemplu, Avonex), dar pot induce formarea de anticorpi neutralizanți, care reduc beneficiile clinice.
- În general, fingolimodul este bine tolerat și schema de administrare orală este convenabilă pentru pacient; cu toate acestea, ca în cazul oricărui medicament nou, siguranța pe termen lung rămâne să fie stabilită. Reacţiile secundare sunt blocul cardiac de gradul întâi şi bradicardia, necesitând supravegherea prelungită (6 ore) a pacientului după administrarea primei doze.
- Cel mai eficient medicament disponibil pentru SM este natalizumabul, care reduce spectaculos frecvența atacurilor și îmbunătăţeşte semnificativ indicatorii de severitate ai SM; totuși, din cauza dezvoltării leucoencefalopatiei multifocale (PML) la 0,2% dintre pacienţii trataţi mai mult de doi ani, el este utilizat în prezent doar la pacienţii care nu au răspuns la alte terapii sau care au manifestări clinice agresive. Recent, a intrat în uz un test sangvin de detectare a anticorpilor împotriva virusului PML (JC) care permite identificarea persoanelor cu risc pentru această complicaţie.
- Majoritatea pacienţilor cu SM recidivantă primesc tratament cu IFN-β sau glatiramer acetat ca primă linie de tratament. Deși este aprobat ca medicament de elecție, rolul fingolimodului nu este clar definit. Indiferent de medicamentul ales pentru tratamentul iniţial, terapia ar trebui modificată la pacienţii care continuă să prezinte atacuri frecvente (Fig. 202-2).
- Efectele secundare ale IFN includ simptome asemănătoare gripei, reacţii la locul injectării (în administrarea s.c.) şi anomalii uşoare ale examenelor de laborator de rutină (de exemplu, limfopenie şi teste funcţionale hepatice crescute). Rareori, poate apărea hepatotoxicitate mai severă. Adesea, efectele secundare ale IFN se reduc cu trecerea timpului. Reacţiile la locul injectării apar și în cazul glatiramer acetatului, dar sunt mai puţin grave comparativ cu IFN. Aproximativ 15% dintre pacienţii care primesc glatiramer acetat prezintă unul sau mai multe episoade de înroşire a feţei, senzaţie de constricţie toracică, dispnee, palpitaţii şi anxietate.
- Câteva studii recente au demonstrat că aceste medicamente îmbunătăţesc evoluţia pe termen lung a SM. De aceea, tratamentul precoce cu un medicament care influenţează boala este adecvat pentru majoritatea pacienţilor. Este indicat să se întârzie iniţierea tratamentului la pacienţii cu: (1) examen neurologic normal, (2) un singur atac sau frecvenţă scăzută a atacurilor şi (3) fără leziuni semnificative la RMN-ul cranian.
- Pacienţii care nu primesc tratament trebuie atent urmăriţi prin RMN-ul efectuat periodic; necesitatea terapiei este reevaluată dacă RMN-ul arată modificări de evoluţie a bolii.

RECIDIVELE ACUTE

- Recidivele acute care produc dereglări funcționale pot fi tratate cu metil-prednisolon i.v. pentru o durată scurtă de timp (1 g i.v. în doză unică dimineața pentru 3-5 zile), urmat de prednison p.o. (60 mg în doză unică dimineața x 4 zile; 40 mg în doză unică dimineața x 4 zile; 20 în doză unică dimineața x 3 zile). Acest tratament reduce modest severitatea și scurtează durata atacurilor.
- Plasmafereza (7 plasmafereze: 40-60 mL/kg corp, la 2 zile, pentru 14 zile) poate fi benefică la pacienții cu atacuri fulminante de demielinizare (nu doar în SM) care nu răspund la corticosteroizi; costurile sunt mari și nu există dovezi clare ale eficacității.

SIMPTOME DE PROGRESIE

- Pentru pacienții cu SM secundară progresivă, care continuă să prezinte recăderi, se recomandă tratament cu unul dintre IFN; totuși, IFN s-a dovedit ineficient în cazul simptomelor SM progresive pure.
- Mitoxantronul (medicament imunosupresiv/imunomodulator) este aprobat în SUA pentru tratamentul SM secundare progresive; totuși, dovada eficacității nu există și toxicitatea cardiacă legată de doză este o preocupare importantă.
- Uneori se folosesc metotrexatul (7,5-20 mg p.o. o dată pe săptămână) sau azatioprina (2-3 mg/kg corp p.o. zilnic), dar eficacitatea este modestă.
- Puls-terapia cu ciclofosfamidă se utilizează în unele centre pentru adulții tineri cu forme agresive de SM.
- Unele studii de mici dimensiuni au examinat puls-terapia lunară cu imunoglobuline i.v. sau metilprednisolon i.v.
- În cazul pacienților cu SMPP, se recomandă doar tratament simptomatic, deși o analiză secundară preplanificată a unui studiu rituximab-negativ a fost promițătoare și este în curs de desfășurare un studiu de urmărire a agenților înrudiți.

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

- Spasticitatea poate fi tratată cu fizioterapie, baclofen (20-120 mg/zi), diazepam (2-40 mg/zi), tizanidin (8-32 mg/zi), dantrolen (25-400 mg/zi) și ciclobenzaprin hidroclorid (10-60 mg/zi).
- Disesteziile răspund la carbamazeprină (100-1 000 mg/zi în doze divizate), fenitoină (300-600 mg/zi), gabapentin (300-3 600 mg/zi), pregabalin (50-300 mg/zi) sau amitriptilină (25-150 mg/zi).
- Tratamentul disfuncției vezicii urinare se bazează pe fiziopatologia tulburărilor micționale investigate cu teste urodinamice: hiperreflexia vezicală se tratează cu restricție de lichide seara și goliri frecvente ale vezicii urinare; dacă nu se obțin rezultate, se poate încerca un anticolinergic, de exemplu, oxibutinina (5-15 mg/zi); hiporeflexia se tratează cu nethanechol (un anticolinergic) (30-150 mg, o zi), iar dissinergia cauzată de lipsa coordonării între peretele vezicii urinare și sfincterul extern se tratează cu anticolinergice și cateterizare intermitentă.
- Starea de depresie trebuie tratată agresiv.

VARIANTE CLINICE DE SM

Neuromielita optică (NMO) sau sindromul Devic se caracterizează prin atacuri separate de nevrită optică acută (uni- sau bilaterală) și mielită. Spre deosebire de SM, RMN-ul cerebral este în mod tipic, dar nu întotdeauna, normal. RMN-ul spinal evidențiază în mod tipic o regiune focală hiperintensă de edem și cavitație, extinsă pe trei sau mai multe segmente de măduvă. În serul a peste 50% dintre pacienții cu diagnostic clinic de NMO se detectează un nivel crescut al anticorpilor specifici împotriva canalului de apă aquaporin-4. Atacurile acute se tratează cu doze mari de corticosteroizi, la fel ca în exacerbările SM. Plasmafereza a fost utilizată empiric pentru episoadele acute care nu răspund la tratamentul corticosteroidic. Profilaxia recăderilor se face cu micofenolat mofetil, rituximab sau cu o combinație de corticosteroizi și azatioprină.

SM acută (varianta Marburg) este un proces fulminant de demielinizare care evoluează la deces în 1-2 ani. Nu există studii controlate pentru tratament; au fost încercate tratamente cu corticosteroizi în doze mari, plasmafereză și ciclofosfamidă, dar beneficiile nu au fost clare.

ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ (EMAD)

EMAD este o afecțiune demielinizată fulminantă, adesea extrem de gravă, cu o evoluție monofazică; se asociază frecvent cu antecedente de imunizare sau infecțioase. Sunt prezente semne de boală neurologică diseminată (de exemplu, hemipareză sau tetrapareză, răspuns plantar extensor, reflexe osteotendinoase abolite sau hiperreactive, pierderea sensibilității și afectarea trunchiului cerebral). De semenea, pot apărea febră, cefalee, meningism, letargie care progresează la comă și convulsii. Este comună pleiocitoza LCR (200 de celule/μL). RMul evidențiază anomalii extinse și accentuarea difuză cu gadoliniu a substanței albe în encefal și măduva spinării. Tratamentul inițial se face cu doze mari de corticosteroizi. Dacă pacientul nu răspunde, se efectuează plasmafereză sau se administrează Ig i.v.

Pentru mai multe informații, vezi Hauser S. L., Goodin D. S.: Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases, cap. 380, p. 3395, în HPIM-18.

CAPITOLUL 203

Meningita și encefalita acută

Infecțiile bacteriene ale sistemului nervos includ: meningita bacteriană, meningita virală, encefalita, infecțiile focale (de exemplu, abcesul cerebral și empiemul subdural) și tromboflebita infecțioasă. Obiectivele principale sunt: diagnosticul diferențial de urgență între aceste afecțiuni, identificarea agentului patogen și inițierea tratamentului antibiotic adecvat.

ABORDAREA PACIENTULUI Infecțiile acute ale sistemului nervos

(Fig. 203-1). În primul rând, se stabilește dacă infecția este localizată în spațiul subarahnoidian (*meningită*) sau în țesutul cerebral (se numește *encefalită* dacă originea este virală, *cerebrită* sau *abces*, dacă originea este bacteriană, fungică sau parazitară). Semnul patognomonic pentru iritația meningeală este rigiditatea cefei, prezentă când apare rezistență la flectarea pasivă a gâtului.

Principii de tratament:

- Se inițiază tratament empiric când este suspicionată meningita bacteriană.
- Se efectuează un examen imagistic înainte de PL la toți pacienții cu traumatism cranian, sistem imunitar compromis, neoplasme cunoscute sau manifestări neurologice de focar (papiledem sau stupoare/comă). Dacă se suspicionează o meningită bacteriană, se inițiază tratament antibiotic empiric înainte de examenul neuroimagistic și PL.
- În meningita virală, nu apar stupoare/comă, convulsii sau deficite neurologice focale; pacienții care prezintă aceste simptome trebuie spitalizați și tratați empiric pentru meningoencefalită virală și bacteriană.
- Pacienții imunocompetenți cu nivel normal al stării de conștiență, care nu au primit tratament antimicrobian și cu profil al LCR de meningită virală (pleiocitoză limfocitică și concentrație normală de glucoză) pot fi tratați în ambulator. Dacă pacientul cu meningită virală nu prezintă ameliorare a stării clinice în 48 de ore, trebuie reevaluat prompt cu monitorizare continuă, repetarea examenelor neuroimagistice și examene de laborator, adesea incluzând și o a doua PL.

MENINGITA ACUTĂ BACTERIANĂ

Agenții patogeni cel mai frecvent implicați în meningita acută bacteriană la adulții imunocompetenți sunt *Streptococcus penumoniae* („pneumococ" – aproximativ 50%) și *Neisseria meningitidis* („meningococ" – aproximativ 25%). Factorii predispozanți pentru meningita pneumococică includ infecția (pneumonia, otita, sinuzita), asplenia, hipogamaglobulinemia, deficiența de complement, alcoolismul, diabetul zaharat și traumatismul cranian cu pierdere de LCR. Infecțiile cu *Listeria monocytogenes* sunt mai frecvente la gravide, persoane cu vârsta > 60 de ani, alcoolici și pacienți imunocompromiși indiferent de vârstă. Bacilii enterici Gram-negativi și streptococii grup B reprezintă cauze cu frecvența în creștere de meningită la pacienții cu afecțiuni medicale cronice. *Staphylococcus aureus* și stafilococii coagulazo-negativi sunt cauze importante de meningită după proceduri neurochirurgicale invazive, în special cele de șuntare pentru hidrocefalie.

Manifestări clinice

Meningita acută bacteriană se manifestă ca o afecțiune acută fulminantă care evoluează rapid, în câteva ore, sau ca o infecție subacută care se agravează progresiv, în câteva zile. Triada clasică a meningitei este febră, cefalee și rigiditatea cefei („gât înțepenit"). Alterarea statusului mintal apare la > 75% dintre pacienți și poate varia de la letargie la comă. De asemenea, sunt frecvente greața, vărsăturile și fotofobia. Convulsiile apar în 20-40% dintre pacienți. Creșterea presiunii intracraniene (PCI) este cauza principală de obnubilare și comă. Erupția

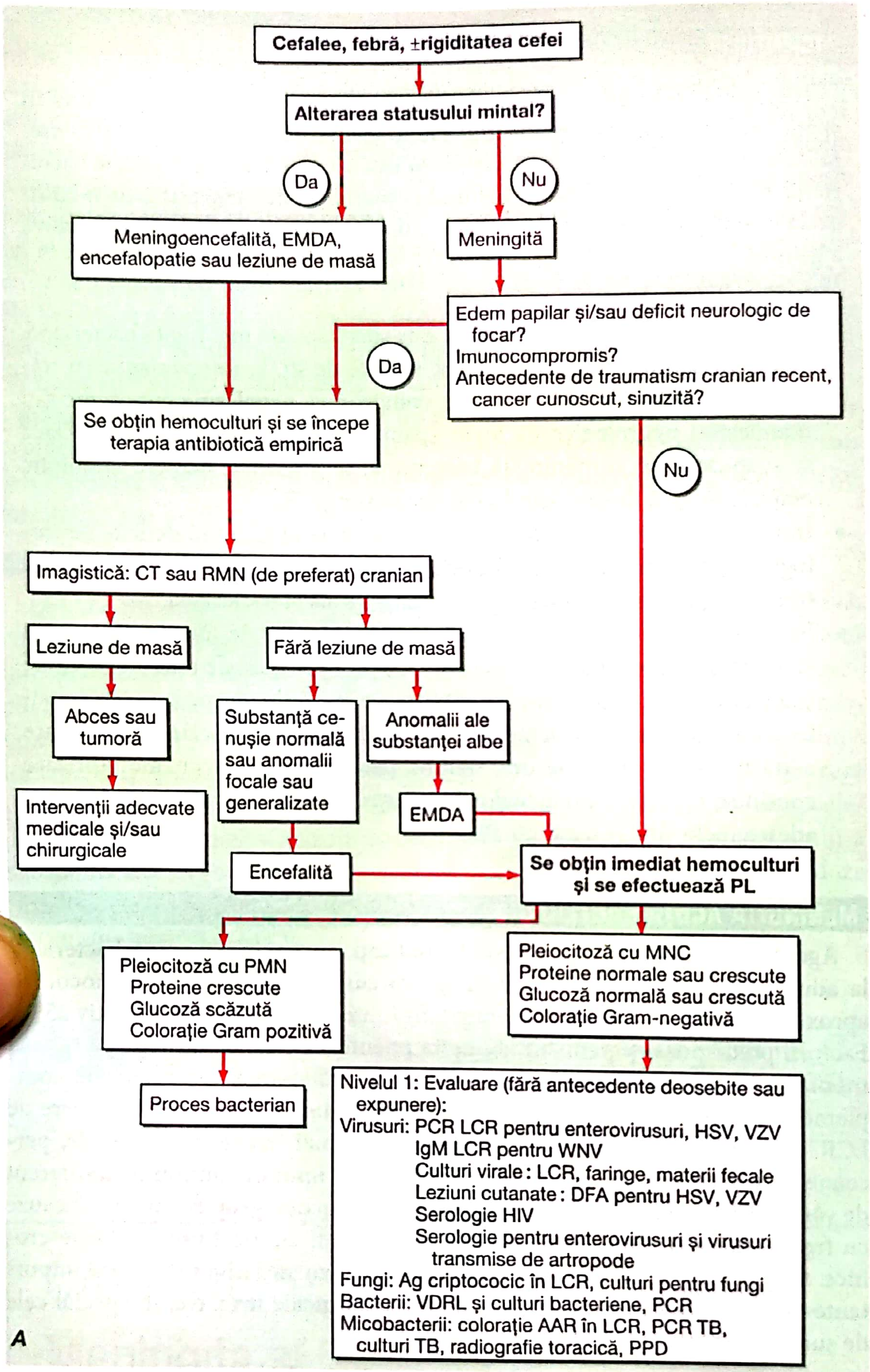


FIGURA 203-1 Managementul pacienților cu suspiciune de infecții SNC; AAR, bacili acido-alcoolorezistenți; Ag, antigen; CT, tomografie computerizată; CTFV, virusul febrei de căpușă de Colorado; DFA, metodă directă cu anticorpi fluorescenți; EBV, virusul Epstein-Barr; EMDA, encefalomielită diseminată acută; HHV, herpes virusul uman; HSV, virusul herpes simplex; LCMV, virusul limfocitic al coriomeningitei; LCR, lichid cefalorahidian; reacția de polimerizare în lanț; PMN, leucocite polimorfonucleare; PPD, proteină purificată derivată; RMN, rezonanță magnetică nucleară; TB, tuberculoză, VZV, virusul varicelozosterian; WNV, virusul West Nile.

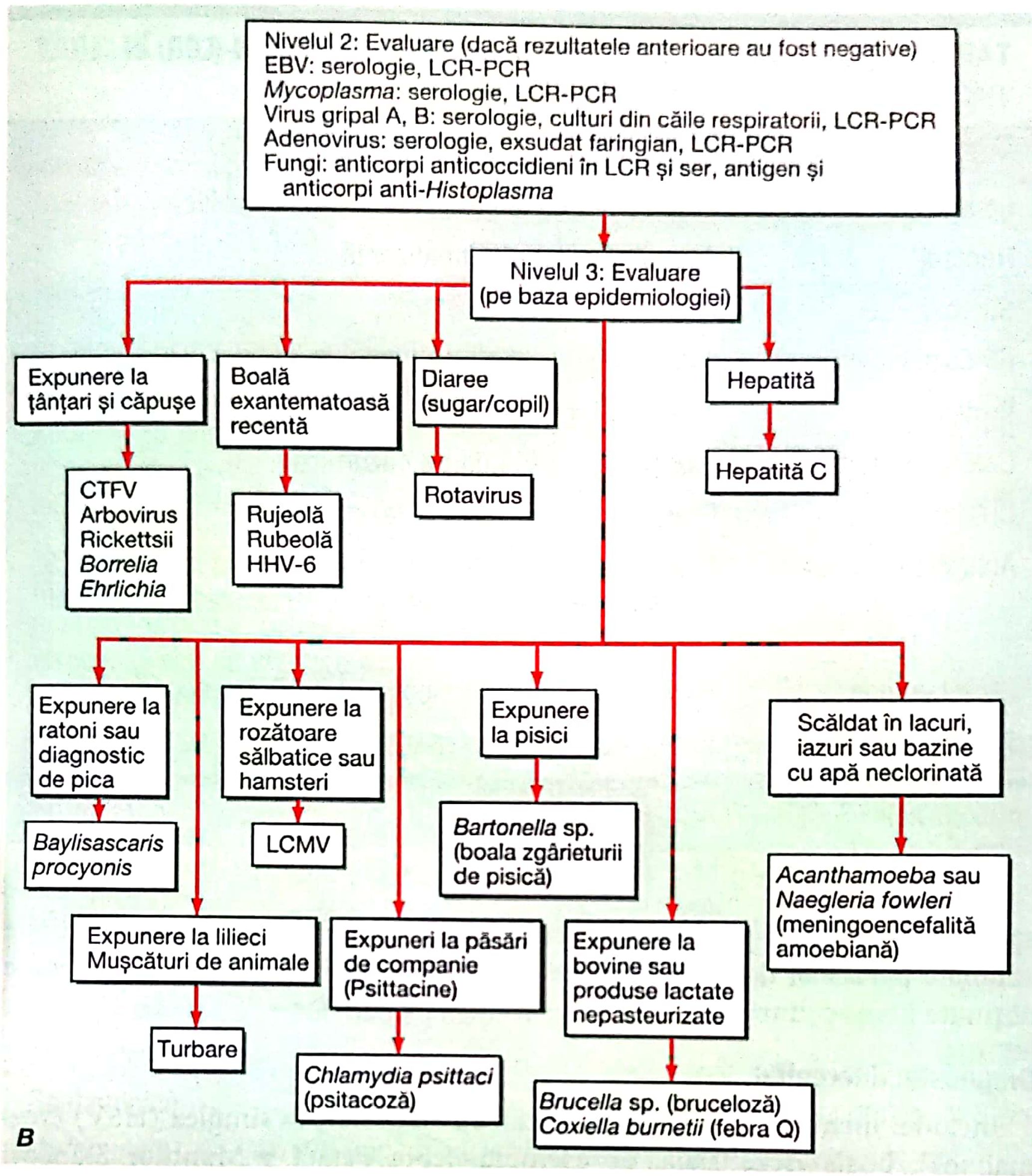


FIGURA 203-1 *(Continuare)*

caracteristică meningococemiei începe ca un rash maculopapular difuz asemănător exantemului viral, dar devine rapid peteșial pe trunchi și membrele inferioare, mucoase și conjunctivă, și ocazional pe palme și plante.

Examene de laborator

Profilul LCR este redat în Tabelul 203-1. Culturile bacteriene din LCR sunt pozitive la > 80% dintre pacienți; examinarea LCR prin colorație Gram permite identificarea microorganismului în 60% dintre cazuri. PCR cu secvența specifică a genei care codează 16S ARNr bacterian poate detecta un număr mic de microorganisme viabile și neviabile în LCR; este utilă pentru diagnostic la pacienții care au primit anterior tratament antibiotic și la care colorația Gram și culturile LCR au fost negative. Dacă este pozitivă, se pot obține teste PCR mai specifice pentru microorganisme individuale. Testul de aglutinare cu latex (LA) pentru detectarea antigenelor bacteriene ale *S. pneumoniae, N. meningitidis, Haemophilus influenzae* tip b, *Streptococcus* grup B și *Escherichia coli* tip K_1 în LCR a fost înlocuit cu PCR bacteriană în LCR. Testul cu lizat amebocitic Limulus detectează rapid endotoxina Gram-negativă în LCR și de aceea este util pentru diagnosticul meningitei bacteriene cu germeni Gram-negativi; pot

TABELUL 203-1 ANOMALII ALE LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN (LCR) ÎN MENINGITA BACTERIANĂ

Presiune de curgere	> 180 mmH_2O
Leucocite	10/μL până la 100/μL, predomină neutrofilele
Hematii	Absente în PL netraumatizantă
Glucoză	< 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
Glucoză LCR/serică	< 0,4
Proteine	> 0,45 g/L (> 45 mg/dL)
Colorație Gram	Pozitivă în > 60% dintre cazuri
Culturi	Pozitive în > 80% dintre cazuri
Aglutinare cu latex	Poate fi pozitivă la pacienții cu meningită cauzată de *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* tip b, *E. coli*, streptococi de grup B
Lizat Limulus	Pozitiv în cazurile de meningită cu Gram-negativi
PCR	Detectează ADN bacterian

Abrevieri: PCR, reacție de polimerizare în lanț.

apărea rezultate fals-pozitive, dar sensibilitatea se apropie de 100%. Leziunile cutanate peteşiale, dacă sunt prezente, trebuie biopsiate. Întotdeauna trebuie obținute hemoculturi.

Diagnostic diferențial

Include: meningoencefalită, în special cu virus herpes simplex (HSV) (vezi mai jos), boala rickettsială, de exemplu, febra pătată a Munților Stâncoşi (colorație imunofluorescentă a leziunilor cutanate), infecții supurative ale SNC, incluzând empiemul subdural şi epidural, şi abcesul cerebral (vezi mai jos), hemoragie subarahnoidiană (Cap. 19), şi encefalomielita diseminată acută (EMDA), o boală demielinizantă (Cap. 202).

TRATAMENT Meningita acută bacteriană

- Recomandările pentru tratamentul antibiotic empiric sunt prezentate în Tabelul 203-2. Apoi terapia se modifică în funcție de rezultatul culturii LCR (Tabelul 203-3).
- În general, durata tratamentului este de 7 zile pentru meningococi, 14 zile pentru pneumococi, 21 de zile pentru meningita cu Gram-negativi şi cel puțin 21 de zile pentru *L. monocytogens.*
- Terapia adjuvantă cu dexametazonă (10 mg i.v.), administrată cu 15-20 de minute înainte de prima doză de antibiotic şi repetată la fiecare 6 ore pentru 4 zile, îmbunătățeşte evoluția meningitei bacteriene; beneficiile cele mai importante sunt pentru meningita pneumococică. Dexametazona scade penetrarea vancomicinei în LCR şi, de aceea, beneficiile ei potențiale trebuie bine cântărite când vancomicina este antibioticul de elecție.

TABELUL 203-2 ANTIBIOTICE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL EMPIRIC AL MENINGITEI BACTERIENE ȘI AL INFECȚIILOR SNC DE FOCAR[a]

Indicații	Antibiotic
Nou-născuți înainte de termen și nou-născuți < 1 lună	Ampicilină + cefotaxim
Sugari 1-3 luni	Ampicilină + cefotaxim sau ceftriaxonă
Copii > 3 luni și adulți < 55 ani imunocompetenți	Cefotaxim, ceftriaxonă sau cefepim + vancomicină
Adulți > 55 de ani și adulți de orice vârstă cu alcoolism sau altă afecțiune debilitantă	Ampicilină + cefotaxim, ceftriaxonă sau cefepim + vancomicină
Meningită nosocomială, posttraumatică sau postintervenție neurochirurgicală, pacienți neutropenici sau cu afectare a imunității mediate celular	Ampicilină + ceftazidim sau meropenem + vancomicină

Agent antimicrobian	Doza zilnică totală și intervalul între doze	
	Copil (> 1 lună)	Adult
Ampicilină	200 (mg/kg corp)/zi, la 4 ore	12 g/zi, la 4 ore
Cefepim	150 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore	6 g/zi, la 8 ore
Cefotaxim	200 (mg/kg corp)/zi, la 6 ore	12 g/zi, la 4 ore
Ceftriaxonă	100 (mg/kg corp)/zi, la 12 ore	4 g/zi, la 12 ore
Ceftazidim	150 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore	6 g/zi, la 8 ore
Gentamicină	7,5 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore[b]	7,5 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore
Meropenem	120 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore	3 g/zi, la 8 ore
Metronidazol	30 (mg/kg corp)/zi, la 6 ore	1 500-2 000 mg/zi, la 6 ore
Nafcilină	100-200 (mg/kg corp)/zi, la 6 ore	9-12 g/zi, la 4 ore
Penicilnă G	400 000 (U/kg corp)/zi, la 4 ore	20-24 de milioane U/zi, la 4 ore
Vancomicină	60 (mg/kg corp)/zi, la 6 ore	2 g/zi, la 12 ore[b]

[a] Toate antibioticele se administrează intravenous; se administrează dozele indicate doar în cazul unei funcții renale și hepatice normale.

[b] Dozele trebuie ajustate pe baza nivelurilor serice maxime și minime: gentamicină – nivel terapeutic: maxim: 5-8 µg/mL; minim: < 2 µg/mL; vancomicină – nivel terapeutic: maxim: 25-40 µg/mL; minim: 5-15 µg/mL.

- În meningita meningococică, toți contacții apropiați trebuie să primească tratament profilactic cu rifampicină [600 mg la adulți (10 mg/kg la copiii cu vârsta > 1 an)] la 12 ore, pentru 2 zile; rifampicina este contraindicată la femeile gravide. Alternativ, adulții pot fi tratați cu o doză de azitromicină (500 mg) sau o doză i.m. de ceftriaxonă (250 mg).

TABELUL 203-3 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN INFECȚIILE BACTERIENE ALE SNC, PE BAZA AGENTULUI PATOGEN[a]

Microorganism	Antibiotic
Neisseria meningitides	
Sensibil la penicilină	Penicilină G sau ampicilină
Rezistent la penicilină	Ceftriaxonă sau cefotaxim
Streptococcus pneumoniae	
Sensibil la penicilină	Penicilina G
Intermediar sensibil la penicilină	Ceftriaxonă, cefepim sau cefotaxim
Rezistent la penicilină	(Ceftriaxonă, cefepim sau cefotaxim) + vancomicină
Bacili Gram-negativi (cu excepția *Pseudomonas* sp.)	Ceftriaxonă sau cefotaxim
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim sau cefepim sau meropenem
Staphylococci sp.	
Sensibil la meticilină	Nafcilină
Rezistent la meticilină	Vancomicină
Listeria monocytogenes	Ampicilină + gentamicină
Haemophilus influenzae	Ceftriaxonă, cefepim sau cefotaxim
Streptococcus agalactiae	Penicilina G sau ampicilină
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Fusobacterium sp.	Metronidazol

[a] Dozele sunt cele indicate în Tabelul 203-2.

Prognostic

Sechele oculare moderate sau severe apar la aproximativ 25% dintre supraviețuitori; evoluția depinde de microorganismul infectant. Sechelele frecvente includ: scăderea funcției intelectuale, pierderea memoriei, convulsii, surditate, amețeli și tulburări de mers.

MENINGITA VIRALĂ

Manifestările clinice ale meningitei virale sunt: febră, cefalee și iritație meningeală asociată cu pleiocitoză limfocitară în LCR. Febra se asociază cu stare generală de rău, mialgii, anorexie, greață și vărsături, dureri abdominale și/sau diaree. Pot apărea un grad ușor de letargie, somnolență; cu toate acestea, o alterare mai profundă a stării de conștiență impune luarea promptă în considerație a unui alt diagnostic, de exemplu encefalită.

Etiologie

Folosirea tehnicilor de diagnostic (PCR a LCR, culturi, serologie) permite stabilirea cauzei virale specifice în 75-90% dintre cazuri. Cele mai frecvent implicate sunt: enterovirusurile, HSV tip 2 și arbovirusurile (Tabelul 203-4). Incidența infecțiilor cu enterovirusuri și arbovirusuri este mult crescută în timpul verii.

TABELUL 203-4 VIRUSURI CARE CAUZEAZĂ MENINGITĂ ACUTĂ ȘI ENCEFALITĂ

Meningita acută	
Frecvente	**Mai puțin frecvente**
Enterovirusuri (virusuri coxsackie, echovirusuri și enterovirusuri umane 68-71)	Virusul varicella zoster
Virus herpes simplex 2	Virusul Epstein-Barr
Virusuri transmise de artropode	Virusul limfocitic coriomeningitic
HIV	
Encefalita acută	
Frecvente	**Mai puțin frecvente**
Herpesvirusuri	Turbarea
Virusul herpes simplex 1	Virusul encefalitei cabaline estice
Virusul varicelo-zosterian	Virusul encefalitei cabaline vestice
Virusul Epstein-Barr	Virusul Powassan
Virusuri transmise de artropode	Citomegalovirusul[a]
Virusul La Crosse	Enterovirusuri[a]
Virusul West Nile	Febra de căpușă de Colorado
Virusul encefalitei St. Louis	Parotidită epidemică

[a] Pacient imunocompromis.

Diagnostic

Cel mai important test de laborator este examinarea LCR. Profilul tipic este constituit din pleiocitoză limfocitară (25-500 celule/µL), proteinorahie normală sau uşor crescută [0,2-0,8 g/L (20-80 mg/dL)], glicorahie normală şi o presiune normală sau uşor crescută (100-350 mmH_2O). Virusurile *nu* sunt evidenţiate prin coloraţie Gram, acido-alcoolorezistenţă sau cu cerneală de India. Rareori, leucocitele polimorfonucleare (PMN) predomină în primele 48 de ore de boală, în special cu echovirus 9, virus Western Nile (WNV), virusul encefalitei cabaline estice sau al parotiditei epidemice. Numărul total de celule în meningita virală este în mod normal 25-500/µL. Ca regulă generală, o pleiocitoză limfocitară cu o concentraţie scăzută a glucozei sugerează meningita listeriană, fungică sau tuberculoasă, sau o afecţiune neinfecţioasă (de exemplu, sarcoid, meningită neoplazică).

PCR în LCR este tehnica de elecţie pentru identificarea rapidă, sensibilă şi specifică a enterovirusului HSV, a EBV, a virusului varicelo-zosterian (VZV), a herpesvirusului uman tip 6 (HHV-6) şi a CMV. Se poate încerca efectuarea de culturi pentru virusuri din LCR din diverse alte locuri şi lichide ale organismului, incluzând sângele, materiile fecale, urină, exsudatul faringian, cu toate că sensibilitatea culturilor este descurajatoare. Examenele serologice, inclusiv cele care utilizează probe cuplate din LCR şi ser, sunt utile pentru diagnosticul retrospectiv; ele sunt în mod special importante pentru diagnosticul infecţiei cu WNV şi alte arbovirusuri.

Diagnostic diferențial

Ar trebui luate în considerare următoarele afecțiuni: infecții bacteriene, infestații fungice, tuberculoza, infecția cu spirochete etc.; infecții parameningeale, meningita tratată parțial, meningita neoplazică, boli inflamatorii neinfecțioase, inclusiv sarcoidoza și sindromul Behçet.

TRATAMENT Meningita virală

- Tratamentul simptomatic și suportiv este de obicei suficient, iar spitalizarea nu este necesară.
- Pacienții vârstnici și imunocompromiși trebuie spitalizați, ca și cei cu diagnostic incert sau cei cu alterare semnificativă a stării de conștiență, convulsii sau semne și simptome neurologice focale.
- Cazurile severe de meningită cauzată de HSV, EBV și VZV pot fi tratate cu aciclovir i.v. (5-10 mg/kg corp la 8 ore), urmat de un medicament administrat p.o., de exemplu aciclovir (800 mg, de cinci ori pe zi), famciclovir (500 mg x 3/zi) sau valaciclovir (1 000 mg x 3/zi) pentru 7-14 zile; pentru pacienții cu formă ușoară de boală, tratamentul cu un antiviral oral pentru 7-14 zile este eficient.
- Terapia simptomatică sau suportivă adițională include analgezice și antipiretice.
- Prognosticul pentru recuperarea totală este excelent.
- Vaccinarea este o metodă eficientă de prevenire a apariției meningitei și a complicațiilor neurologice asociate infecției cu poliovirus, VZV, virusul rujeolei sau al parotiditei epidemice.

ENCEFALITELE VIRALE

Encefalita virală este o infecție a parenchimului cerebral, asociată de obicei cu meningita („meningoencefalita"). Manifestările clinice sunt cele ale meningitei virale plus semne ale implicării țesutului cerebral, incluzând de obicei alterarea stării de conștiență cu tulburări comportamentale și halucinații, convulsii și manifestări neurologice focale (afazie, hemipareză, mișcări involuntare și deficite de nervi cranieni).

Etiologie

Aceleași microorganisme responsabile pentru meningita aseptică sunt responsabile și pentru encefalită, deși frecvența lor relativă diferă. Cauzele cele mai comune ale encefalitei la adulții imunocompetenți sunt herpesvirusurile (HSV, VZV, EBV) (Tabelul 203-4). Encefalita HSV trebuie luată în considerare când sunt prezente simptome neurologice focale și când este posibilă implicarea regiunii fronto-temporale inferomediale a encefalului (halucinații olfactive, anosomie, comportament bizar sau tulburări de memorie). Epidemiile de encefalită sunt de obicei cauzate de arbovirusuri. WNV este responsabil de majoritatea cazurilor de meningită și encefalită arbovirale din SUA. Manifestările motorii grave, inclusiv paralizia asemănătoare poliomielitei acute, pot apărea în infecția cu WNV.

Diagnostic

Examinarea LCR este esențială pentru diagnostic. Profilul caracteristic al LCR este similar cu cel din meningită. PCR în LCR permite un diagnostic rapid și fiabil al infecțiilor SNC determinate de HSV, EBV, VZV, CMV, HHV-6 și enterovirusuri. Culturile virale din LCR sunt, în general, negative. Studiile serologice au și ele un rol în stabilirea diagnosticului. Detectarea anticorpilor IgM anti-WNV este diagnostică pentru encefalita cu WNV.

RMN-ul este procedura neuroimagistică de elecție și demonstrează creșterea semnalului T2. Semnal de intensitate crescută în regiunile bitemporale și orbitofrontale apare în encefalita cu HSV, dar nu este diagnostic (Fig. 203-2). ECG sugerează convulsiile sau arată unde periodice ascuțite într-un anumit focar, pe fondul unei activități lente, de amplitudine mică, cu predominanță temporală.

Biopsia cerebrală este utilizată în prezent doar când PCR în LCR nu identifică etiologia, sunt prezente anomalii focale la RMN și starea clinică a pacientului se agravează în pofida tratamentului cu aciclovir și suportiv.

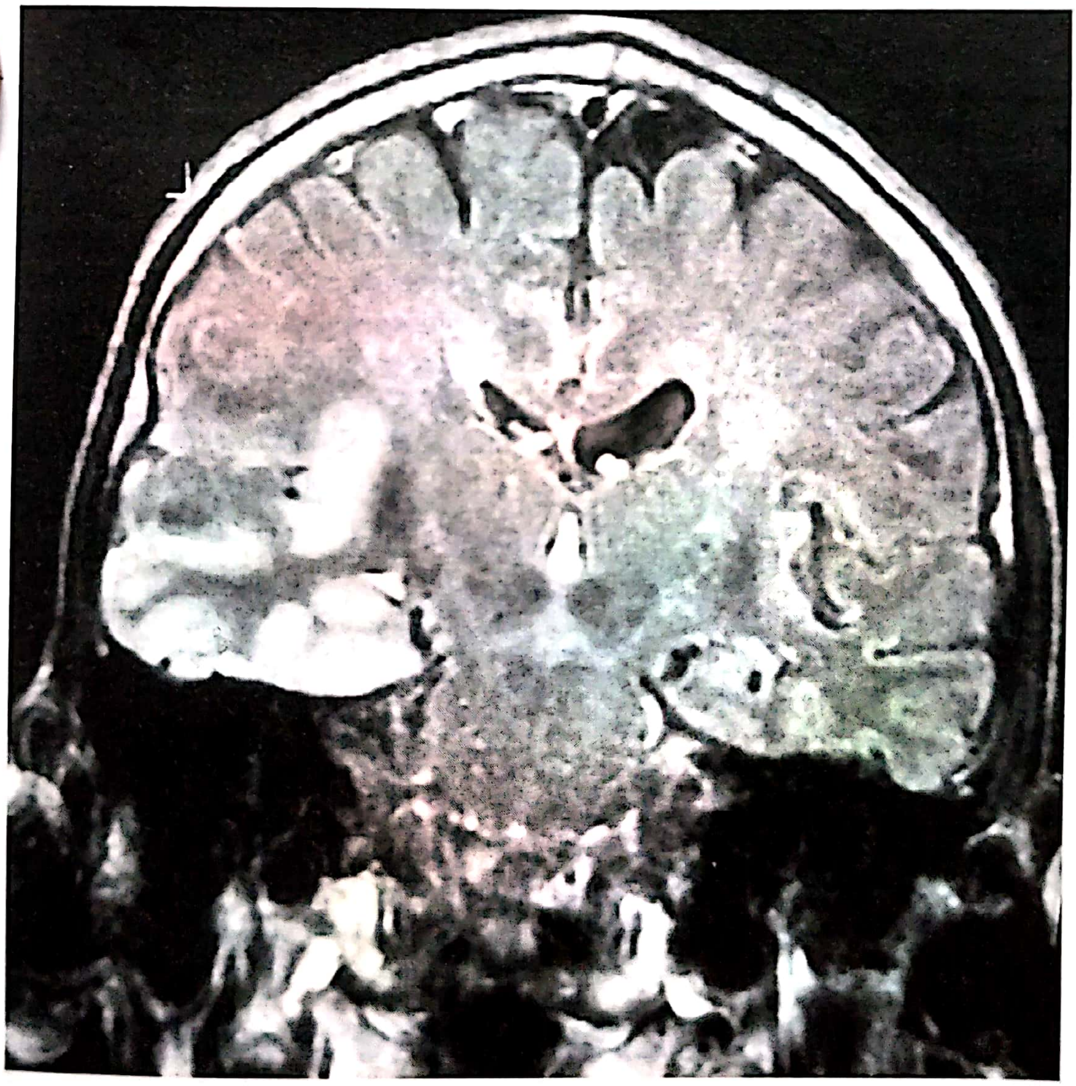


FIGURA 203-2 Rezonanță magnetică nucleară coronală FLAIR la un pacient cu encefalită cu virus herpes simplex. Se observă zona cu semnal crescut în lobul temporal drept (stânga imaginii), limitată predominant la substanța cenușie. Acest pacient prezintă afectare predominant unilaterală; leziunile bilaterale sunt mai frecvente, dar pot fi destul de asimetrice ca intensitate.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial ține seama de cauzele infecțioase și neinfecțioase de encefalită incluzând boli vasculare, abces și empiem, infestații fungice (*Cryptococcus* și *Mucor*), infecții cu spirochete (*Leptospira*), rickettsiene, bacteriene (*Listeria*), tuberculoză și infecții cu micoplasma, tumori, encefalopatie toxică, LES, encefalomielită diseminată acută.

TRATAMENT Encefalitele virale

- Pacienții cu suspiciune de encefalită cu HSV trebuie tratați cu aciclovir i.v. (10 mg/kg corp la 8 ore) în timp ce se așteaptă rezultatele examenelor de laborator.
- Pacienții cu diagnostic, confirmat prin PCR, de encefalită cu HSV trebuie să primească tratament pentru 14-21 de zile. Se repetă PCR în LCR după tratamentul complet cu aciclovir; cei la care PCR este persistent pozitivă pentru HSV, după schema standard completă cu aciclovir, trebuie să primească tratament adițional, urmat de repetarea testului PCR în LCR.
- Aciclovirul este eficient și în encefalita cu RBV și VZV. În prezent, nu este disponibil un tratament pentru encefalita determinată de virusul rujeolic sau al parotiditei epidemice.
- Ribavirinul i.v. (15-25 mg/kg corp zilnic, în trei doze egale) este eficient în encefalita severă cauzată de virusul encefalitei California (LaCrosse).
- Encefalita cu CMV se tratează cu ganciclovir (5 mg/kg corp la 12 ore i.v. în perfuzie timp de o oră, urmat de terapie de întreținere cu 5 mg/kg corp, zilnic), foscarnet (60 mg/kg corp la 8 ore i.v. timp de o oră, urmat de terapie de întreținere cu 60-120 mg/kg corp zilnic) sau o combinație de două medicamente; cidofovirul (5 mg/kg corp i.v. o dată pe săptămână, pentru 2 săptămâni, apoi bisăptămânal două sau mai multe doze adiționale, în funcție de răspuns; prehidratare cu soluție salină normală și pretratament cu probenecid) poate fi o alternativă pentru pacienții care nu răspund la tratament.
- Pentru encefalita cu WNV nu există tratament curativ; un număr mic de pacienți au fost tratați cu interferon, ribavirin, oligonucleotide antisens specifice-WNV, preparate de imunoglobuline i.v. de origine israeliană care conțin titruri înalte de anticorpi anti-WNV și anticorpi monoclonali umani împotriva glicoproteinei anvelopei virale.

Prognostic

În encefalita cu HSV tratată cu aciclovir, au supraviețuit 81% într-o serie; sechelele neurologice au fost ușoare sau absente în 46% dintre cazuri, moderate în 12% și severe în 42% de cazuri.

ABCESELE CEREBRALE

Abcesul cerebral este un proces infecțios supurativ focal în interiorul parenchimului cerebral, de obicei înconjurat de o capsulă vascularizată. Termenul *cerebrită* este folosit pentru a descrie un abces cerebral neîncapsulat. Condițiile predispozante includ otita medie, mastoidita, sinuzita paranazală, infecții piogene toracice sau în alte locuri din organism, traumatismele craniene, procedurile neurochirurgicale și infecțiile dentare. Majoritatea abceselor

cerebrale apar la pacienţii cu sistem imunitar compromis şi sunt cauzate mai rar de bacterii decât de fungi şi paraziţi (inclusiv *Toxoplasma gondii, Aspergillus* spp., *Nocardia* sp., *Candida* sp., şi *Cryptococcus neoformans*). În America Latină şi la imigranţii din această zonă, cauza cea mai frecventă de abces cerebral este *Taenia solium* (neurocisticercoza). În India şi Orientul Îndepărtat, infecţiile micobacteriene (tuberculomul) rămân cauza majoră a leziunilor de masă SNC.

Manifestări clinice

Abcesele cerebrale se manifestă ca o leziune cerebrală de masă în expansiune şi mai puţin ca un proces infecţios. Triada clasică cefalee, febră şi deficit focal neurologic este prezentă la < 50% dintre pacienţi.

Diagnostic

RMN-ul este superioar CT pentru demonstrarea abcesului în stadiile timpurii (cerebrită) şi pentru identificarea abceselor din fosa posterioară. Un abces cerebral maturizat apare la CT ca o arie focală hipodensă, înconjurată de un inel uniform accentuat. Utilizarea corticosteroizilor modifică imaginea tipică la CT sau RMN, în special la nivelul capsulei. Diagnosticul diferenţial într-un abces cerebral şi alte leziuni focale (de exemplu, tumori) poate fi ajutat prin tehnica difuziei ponderate DWI (*diffusion-weighted imaging*), în care abcesul cerebral se caracterizează prin semnal intensificat din cauza difuziei restricţionate.

Diagnosticul microbiologic se bazează pe coloraţia Gram şi pe culturile din probe obţinute prin aspiraţie stereotactică pe ac. Aproximativ 10% dintre pacienţi prezintă hemoculturi pozitive. Analiza LCR arată modificări nespecifice, iar PL creşte riscul de herniere.

TRATAMENT Abcesul cerebral

- Tratamentul optim necesită administrarea de combinaţii de antibiotice în doze mari asociate cu intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul empiric al abcesului cerebral dobândit în comunitate la un pacient imunocompetent include o cefalosporină de generaţia a treia sau a patra (de exemplu, cefotaxim, ceftriaxonă sau cefepim) şi metronidazol (vezi Tabelul 203-2 pentru dozele de antibiotice).
- La pacienţii cu traumatism cranian penetrant sau intervenţie neurochirurgicală recentă, tratamentul trebuie să includă ceftazidim (cefalosporină de generaţia a treia), pentru a spori acoperirea pentru *Pseudomonas* sp. şi vancomicină pentru stafilococii rezistenţi. Combinaţia meropenem plus vancomicină asigură o acoperire bună în aceste cazuri.
- Aspiraţia şi drenajul sunt esenţiale în cele mai multe cazuri. Tratamentul antibiotic empiric va fi modificat pe baza rezultatelor coloraţiei Gram şi ale culturilor din materialul conţinut de abces.
- Tratamentul medical ca unică modalitate este rezervat pacienţilor al căror abces este inaccesibil chirurgical, este de dimensiuni mici sau neîncapsulat (cerebrită).
- Durata tratamentului antibiotic parenteral este de minimum 6-8 săptămâni.
- Pacienţii trebuie să primească tratament anticonvulsivant profilactic.
- Corticosteroizii nu se administrează de rutină.

Prognostic

Rata mortalității în cazul abcesului cerebral este astăzi < 15%. Sechelele semnificative, incluzând convulsiile, starea de slăbiciune musculară persistentă, afazia și afectarea mintală, apar la ≥ 20% dintre supraviețuitori.

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ (LMP)

Manifestări clinice

LMP este o afecțiune progresivă cauzată de infecția cu virusul JC, un virus poliomielitic uman; se caracterizează din punct de vedere patologic prin zone multiple de demielinizare focală care variază mult din punct de vedere al dimensiunilor și care sunt împrăștiate la nivelul SNC, cruțând însă măduva spinării și nervii optici. În plus, există o alterare citologică specifică atât a astrocitelor, cât și a oligodentrocitelor. Pacienții prezintă frecvent deficite vizuale (45%), hemianopsie homonimă tipică și afectare mintală (38%) (demență, stare de confuzie, tulburări de personalitate, paralizie motorie și ataxie). Aproape toți pacienții au o afecțiune imunosupresivă subiacentă. Peste 80% dintre cazurile de LMP diagnosticate în prezent apar la pacienții cu SIDA; s-a estimat că aproximativ 5% dintre pacienții cu SIDA vor dezvolta LMP. Medicamentele imunosupresive (de exemplu, natalizumab) au fost, de asemenea, asociate cu LMP.

Examene de laborator

RMN-ul evidențiază leziuni coalescente multifocale asimetrice în substanța albă, localizate periventricular, în centrum semiovale, regiunea parieto-occipitală și cerebel. Aceste leziuni au semnal crescut pe imaginile T2 și scăzut pe cele T1; leziunile nu sunt în general hiperdense (rareori apare inelul hiperdens) și nu se asociază cu edem sau efectul de masă. CT, care este mai puțin sensibilă ca RMN-ul pentru diagnosticul LMP, arată leziuni hipodense ale substanței albe.

LCR-ul este în mod caracteristic normal, deși poate fi prezentă o creștere a proteinelor și/sau a IgG. Pleiocitoza apare în mai puțin de 25% dintre cazuri, este predominant mononucleară și rareori depășește 25 de celule pe microlitru. Amplificarea prin PCR a ADN-ului virusului JC din LCR este considerată o metodă de diagnostic importantă. Un test PCR pentru ADN-ul virusului JC în LCR pozitiv, în asociere cu leziuni RMN tipice, în prezența unor dovezi clinice adecvate, este diagnostic pentru LMP. În cazul în care acest test PCR este negativ, se face biopsie cerebrală pentru diagnostic definitiv, deoarece sensibilitatea testului este variabilă; antigenul virusului JC și acidul nucleic pot fi detectați prin teste imunohistochimice, hibridizare *in sutu* sau PCR aplicat în țesut. Totuși, detectarea antigenului viral JC și a materialului genomic nu pune diagnosticul de LMP dacă nu se asociază cu modificări histopatologice caracteristice, din moment ce atât antigenul, cât și materialul genomic au fost găsite în crier la pacienții normali. Examenele serologice nu sunt utile, având în vedere nivelul bazal crescut al seroprevalenței (> 80%).

TRATAMENT Leucoencefalopatia multifocală progresivă

- Nu există o terapie eficientă pentru LMP.
- Unii pacienți cu LMP asociată cu HIV au prezentat o îmbunătățire semnificativă a stării clinice odată cu ameliorarea statusului imun, ca urmare a instituirii tratamentului antiretroviral înalt activ (HAART).

Pentru mai multe informații, vezi Roos K. L., Tyler K. L.: Meningitis, Encephalitis, Brain Abscess, and Empyema, cap. 381, p. 3410, în HPIM-18; și capitolele din HPIM-18 cu informații despre microorganisme și infecții specifice.

CAPITOLUL 204
Meningita cronică

Inflamația cronică a meningelui (pia mater, arahnoida și dura mater) produce disfuncție neurologică importantă și poate fi fatală dacă nu este tratată cu succes. Cauzele sunt variate. Cinci categorii de afecțiuni sunt luate în considerare pentru cele mai multe meningite cronice:

- Infecții meningeale
- Neoplasme
- Afecțiuni inflamatorii neinfecțioase
- Meningite chimice
- Infecții paramenigeale

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările neurologice constau în cefalee persistentă cu sau fără hidrocefalie și rigiditatea cefei, neuropatie craniană; radiculopatie și/sau tulburări

TABELUL 204-1 SEMNE ȘI SIMPTOME ALE MENINGITEI CRONICE

Simptom	Semn
Cefalee cronică	+/- edem papilar
Durere de gât și spate	Semne Brudzinski sau Kernig de iritație meningiană
Modificări de personalitate	Alterarea statusului mintal – somnolență, scăderea atenției, dezorientare, pierderea memoriei, menținerea reflexelor frontale (de apucare, de supt)
Pareză facială	Paralizia periferică a nervului cranian VII
Diplopie	Paralizia nervilor cranieni III, IV și VI
Orbire	Edem papilar, atrofie optică
Surditate	Paralizia nervului cranian VIII
Slăbiciune la nivelul brațelor și al picioarelor	Mielopatie sau radiculopatie
Parestezii la nivelul brațelor și al picioarelor	Mielopatie sau radiculopatie
Disfuncție sfincteriană	Mielopatie sau radiculopatie Afectarea lobului frontal (hidrocefalie)
Pierderea dexterității	Ataxie

cognitive sau de personalitate (Tabelul 204-1). Diagnosticul se pune de obicei atunci când manifestările clinice determină medicul să ia în considerare efectuarea unei PL pentru evidenţierea inflamaţiei meningeale; ocazional, diagnosticul este pus pe baza studiilor imagistice care arată un contrast crescut la nivelul meningelui.

Există două forme clinice de meningită cronică. În prima formă, simptomele sunt cronice şi persistente, pe când în cea de a doua există episoade de boală discrete şi recurente, cu rezoluţie completă a inflamaţiei meningeale între episoade, fără o terapie specifică. În acest ultim grup, cele mai frecvente etiologii sunt infecţia cu virus herpes simplex tip 2, meningita chimică produsă de pătrunderea în LCR a diverselor componente tumorale, afecţiuni inflamatorii primitive sau hipersensibilitatea la medicamente.

ABORDAREA PACIENTULUI Meningitele cronice

O dată confirmat diagnosticul de meningită cronică, prin examenul LCR, efortul se concentrează pe identificarea cauzei (Tabelele 204-2 şi 204-3) prin: (1) analize suplimentare ale LCR, (2) diagnosticul infecţiilor sistemice sau al afecţiunilor inflamatorii neinfecţioase subiacente sau (3) examinarea histologică a biopsiei de meninge.

Analiza corectă a LCR este esenţială; dacă există posibilitatea unei presiuni intracraniene crescute (PIC), se efectuează un test imagistic înainte de PL. La pacienţii cu hidrocefalie comunicantă cauzată de perturbarea resorbţiei LCR, PL este sigură şi poate determina o ameliorare temporară. Totuşi, dacă PIC este crescută din cauza unei leziuni de masă, a edemului cerebral sau a unui blocaj în fluxul ventricular al LCR (hidrocefalie obstructivă), există un risc potenţial de herniere cerebrală la PL. De obicei, hidrocefalia obstructivă necesită drenaj ventricular direct al LCR.

CT sau RMN cu contrast crescut la nivelul creierului şi al măduvei spinării pot identifica lărgimea meningelui, infecţiile parameningeale (inclusiv abcesul cerebral), afectarea măduvei spinării (neoplasm, inflamaţie sau infecţie) sau depozitele nodulare de la nivelul meningelui sau al rădăcinilor nervoase (boală malignă sau sarcoidoză). De asemenea, studiile imagistice sunt utile pentru localizarea zonelor de afectare meningeală înainte de efectuarea biopsiei. Angiografia cerebrală poate identifica arterita cerebrală.

Biopsia meningeală trebuie luată în considerate la pacienţii cu stare generală sever afectată, care necesită decompresie ventriculară cronică sau a căror boală progresează rapid. Rezultatul biopsiei meningeale poate fi îmbunătăţit prin evidenţierea leziunilor-ţintă cu ajutorul RMN-ului cu contrast sau al CT; într-o serie de studii, biopsiile diagnostice au identificat mai frecvent sarcoidoza (31%) sau adenocarcinomul metastatic (25%). Tuberculoza este cea mai frecvent identificată afecţiune în rapoartele din diferite ţări, altele decât SUA.

În aproximativ o treime dintre cazuri, diagnosticul nu este pus în pofida unei evaluări atente. Unele microorganisme care determină meningita cronică necesită mai multe săptămâni pentru a fi identificate în culturi. Este prudent să se aştepte până când cultura este finalizată, dacă simptomele sunt uşoare şi nu progresează. Cu toate acestea, în multe cazuri, se produce deteriorare neurologică progresivă, fiind necesar un tratament rapid. Tratamentul empiric constă în agenţi antimicobacterieni, amfotericină pentru infestaţiile fungice sau corticosteroizi pentru cauzele inflamatorii neinfecţioase (mai rare). Este important de direcţionat terapia empirică împotriva meningitei limfocitare

TABELUL 204-2 CAUZE INFECȚIOASE ALE MENINGITEI CRONICE

Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
Infecții bacteriene comune			
Meningitele supurative	Celule mononucleare sau celularitate mixtă mononuclear-polimorfonucleară	Cultură din LCR și colorație Gram	Anamneză de meningită bacteriană acută și incomplet tratată
Infecții parameningeale	Celule mononucleare sau celularitate mixtă mononuclear-polimorfonucleară	RMN cu contrast crescut sau TC pentru detectarea infecțiilor parenchimatoase, subdurale, epidurale sau ale sinusurilor	Otită medie, infecție pleuropulmonară, șunt cardio-pulmonar dreapta-stânga pentru abcesele cerebrale, semne neurologice focale; sensibilitate dureroasă a gâtului, a spatelui, a urechii sau a sinusurilor
Mycobacterium tuberculosis	Celule mononucleare, cu excepția infecției precoce când sunt prezente celule polimorfonucleare (leucocite < 500/μL); glicorahia scăzută, proteinorahia crescută	Testul cutanat la tuberculină poate fi negativ; cultură din LCR (sau urină, spută, conținut gastric, dacă există indicație); detectarea acidului tuberculostearic în LCR; identificarea bacilului tuberculos prin reacția de acido-alcoolorezistență, în LCR sau a peliculei de proteine; PCR	Istoric de expunere la bacilul tuberculos; îmbolnăvire tuberculoasă anterioară; imunosupresie sau SIDA; copii mici; febră, meningism, transpirații nocturne, TBC miliară pe radiografie sau pe biopsia hepatică; accident vascular cerebral dat de arterită
Boala Lyme (sindromul Bannwart): *Borelia burgdorferi*	Celule mononucleare; proteinorahia crescută	Titrul anticorpilor Lyme în ser; confirmarea western blot; (pacienții cu sifilis pot avea un titru Lyme fals-pozitiv)	Istoric de mușcătură de căpușă sau de expunere adecvată; rash cutanat sub forma eritemului cronic migrator; artrită, radiculopatie; paralizia Bell, sindrom asemănător meningoencefalitei din scleroza multiplă
Sifilis (secundar, terțiar): *Treponema pallidum*	Celule mononucleare; proteinorahia crescută	VDRLîn LCR; VDRL seric (sau RPR); TATF sau MHA-TP; VDRL seric poate fi negativ în sifilisul terțiar	Istoric adecvat al expunerii; indivizii HIV seropozitivi, cu un risc crescut de infecție agresivă; „demență“; infarct cerebral dat de endarterită

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 204-2 CAUZE INFECȚIOASE ALE MENINGITEI CRONICE (CONTINUARE)

Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
Infecții bacteriene mai puțin comune			
Actinomyces	Celule polimorfonucleare	Cultură anaerobă	Abcese parameningeale sau sinusale (focare orale sau dentare); pneumonie
Nocardia	Celule polimorfonucleare; ocazional, celule mononucleare; frecvent, glicorahie scăzută	Izolarea necesită săptămâni; reacția de acido-alcoolorezistență – diminuată	Pot fi prezente abcese cerebrale asociate
Brucella	Celule mononucleare (rareori, polimorfonucleare); proteinorahia crescută; deseori, glicorahia scăzută	Detectarea anticorpilor în LCR; detectarea anticorpilor serici	Ingestia de produse lactate nepasteurizate; contactul cu oi, vaci, capre; febră, artralgie, mialgie, osteomielită vertebrală
Boala Whipple: *Tropheryma whipplei*	Celule mononucleare	Biopsia intestinului subțire sau a nodulilor limfatici; PCR din LCR pentru *T. whipplei*; biopsie cerebrală și meningeală (cu colorație PAS și examinare la ME)	Diaree, pierdere în greutate, artralgii, febră; demență, ataxie, pareză, oftalmoplegie, mioclonii ale mușchilor oculomasticatorii)
Infecții bacteriene rare			
Leptospiroza (ocazional, dacă este netratată, poate dura 3-4 săptămâni)			
Infestații fungice			
Cryptococcus neoformans	Celule mononucleare; pot să nu fie în număr crescut la anumiți pacienți cu SIDA	Reacția cu tuș de India sau reacția mucegaiului LCR-ului (de înmugurire a drojdiei); culturi din sânge și urină; detectarea antigenelor în LCR	SIDA sau imunosupresie; expunere la porumbei, afectarea pielii și a altor organe prin diseminarea infecției

Coccidioides immitis	Celule mononucleare (uneori, cu 10-20% eozinofile); deseori, glicorahia scăzută	Detectarea antigenelor în ser sau LCR	Istoric de expunere – sud-vestul SUA; creșterea virulenței la rasele cu pielea închisă la culoare
Candida sp.	Celule polimorfonucleare sau mononucleare	Colorație pentru fungi sau cultură din LCR	Abuz de droguri intravenoase; operație chirurgicală recentă; terapie intravenoasă prelungită; candidoză diseminată
Histoplasma capsulatum	Celule mononucleare; glicorahie scăzută	Colorație pentru fungi și cultură din LCR; detectarea antigenelor în LCR, ser și urină; detectarea anticorpilor în ser, LCR	Istoric de expunere – Ohio și centrul văii râului Mississippi; SIDA; leziuni mucoase
Blastomyces dermatitidis	Celule mononucleare	Colorație pentru fungi și cultură din LCR; biopsie și cultură din LCR, leziunile cutanate și pulmonare; detectarea anticorpilor în ser	Sud-vestul și vestul mijlociu al SUA; infecții sistemice comune; abcese, drenajul sinusurilor, ulcere
Aspergillus sp.	Celule mononucleare și polimorfonuclare	Cultură din LCR	Sinuzite; granulocitopenie sau imunosupresie
Sporothrix schenckii	Celule mononucleare	Detectarea anticorpilor din LCR și ser; cultură din LCR	Inoculare traumatică; folosirea drogurilor i.v.; leziuni cutanate ulcerative
Infestații fungice rare			
Xylohypha (în trecut numită *Cladosporium trichoides*) și alți fungi (dermatiacei) cum ar fi *Curvularia* și *Drechslera; Mucor, și după aspirația apei, Pseudallescheria boydii*			
Infecții cu protozoare			
Toxoplasma gondii	Celule mononucleare	Biopsie sau răspuns la terapia empirică într-un context clinic adecvat (inclusiv prezența anticorpilor în sânge)	De obicei, cu abcese intracerebrale; constant la pacienții HIV-seropozitivi

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 204-2 CAUZE INFECȚIOASE ALE MENINGITEI CRONICE (CONTINUARE)

Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
Infecții cu protozoare			
Tripanosomiasis *Trypanosoma gambiense, Trypanosoma rhodesiense*	Celule mononucleare, proteinorahia crescută	IgM crescute în LCR; identificarea trypanosomelor în citologia din ser sau LCR	Endemice în Africa; șancru, limfadenopatie; în special, tulburări ale somnului
Infecții cu protozoare rare			
Acanthamoeba sp. care determină encefalită amoebiană granulomatoasă și meningoencefalită la pacienții imunocompromiși sau debilitați. *Balamuthia mandrillaris* produce meningoencefalită cronică la pacienții imunocompetenți.			
Infestații helmintice			
Cisticercoze (infecții cu chiste de *Taenia solium*)	Celule mononucleare, poate exista eozinofile, glicorahia poate fi scăzută	Evaluarea hemaglutinării indirecte în LCR, ELISA în ser	Frecvent cu chisturi multiple în meningele bazal și cu hidrocefalie; chisturi cerebrale, calcificări musculare
Gnathostoma spinigerum	Eozonofile, celule mononucleare	Eozonofilie periferică	Istoric de pește mâncat crud; în mod obișnuit, în Tailanda și Japonia; hemoragie subarahnoidiană; radiculopatie dureroasă
Angiostrongylus cantonensis	Eozonofile, celule mononucleare	Descoperirea viermilor în LCR	Istoric de alimentație cu moluște crude; obișnuit în regiunea Pacificului tropical; deseori benignă
Baylisascaris procyonis (ascarid al ratonilor)	Eozonofile, celule mononucleare		Infecție ca urmare a ingestiei accidentale de *B. procyonis* din fecalele de raton; meningoencefalită fatală

Infestații helmintice rare			
Trichinella spiralis (trichinoze); chisturi de *Echinococcus; Schistosoma* sp. Prima poate produce o pleiocitoză limfocitară, pe când celelalte două pot produce un răspuns eozinofilic al LCR asociat cu chiste cerebrale (*Echinococcus*) sau leziuni granulomatoase ale creierului și măduvei spinării			
Infecții virale			
Oreion	Celule mononucleare	Anticorpi în ser	Fără oreion anterior sau imunizare; poate produce meningoencefalită; poate persista 3-4 săptămâni
Coriomeningita limfocitară	Celule mononucleare	Anticorpi în ser	Contact cu rozătoarele sau cu excrementele lor; poate persista 3-4 săptămâni
Virus Echo	Celule mononucleare; poate fi glicorahie scăzută	Izolarea virusului din LCR	Hipogamaglobulinemie congenitală; istoric de meningite recurente
HIV (sindromul retroviral acut)	Celule mononucleare	Antigenul p24 în ser și LCR; niveluri crescute de HIV în ser	Factorii de risc ai HIV; rash; febră, limfoadenopatie; limfopenie în sângele periferic; sindromul poate persista suficient de mult pentru a fi considerat meningită cronică; se poate dezvolta în stadiile tardive ale SIDA
Herpes simplex (VHS)	Celule mononucleare	PCR pentru ADN-ul VHS, CMV; anticorpi în LCR anti-VHS, anti-EBV	Meningite recurente date de VHS-2 (rar de VHS-1); deseori asociate cu recurențe genitale; EBV se asociază cu mieloradiculopatia, iar CMV, cu poliradiculopatia

Abrevieri: ELISA, evaluarea imunosorbenților legați enzimatic; ME, microscop electronic; MHA-TP, evaluarea microhemoglutinării *Treponemei pallidum*; i; i.v., intravenos; PCR, reacție de polimerizare în lanț; PRP, testul plasmatic rapid la reagin; TAATF, testul de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți,; TBC, tuberculoză.

TABELUL 204-3 MENINGITE CRONICE DE CAUZE NEINFECȚIOASE

Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
Malignitate	Celule mononucleare, proteinorahia crescută, glicorahia scăzută	Examinare citologică repetată a unor volume mari ale LCR; examinarea LCR-ului prin microscopul cu polarizare; markeri limfocitari monoclonali, depozite la nivelul rădăcinilor nervoase sau meningelui văzute pe mielogramă sau RMN cu contrast crescut; biopsie meningeală	Cancer metastatic de la nivelul sânului, al plămânului, al stomacului sau al ancreasului; melanom, limfom, leucemie; gliomatoză meningeală; sarcom meningeal; disgerminom cerebral; melanom meningeal sau limfom cu celule B
Componente chimice (pot cauza meningita recurentă)	Celule mononucleare sau PMN, glicorahia scăzută; proteinorahie crescută; xantocromie din cauza hemoragiei subarahnoidiene în săptămâna premergătoare internării pentru „meningită"	CT cu contrast crescut sau RMN; angiografie cerebrală pentru detectarea anevrismului	Istoric de injecție recentă în spațiul subarahnoidian; istoric de debut brusc al cefaleei; rezecție recentă a neurinomului acustic sau a craniofaringiomului; tumoră epidermoidă cerebrală sau de măduvă, uneori cu tract sinusal dermoid; apoplexie pituitară
Inflamație primară			
Sarcoidoza SNC	Celule mononucleare; proteinorahia crescută; deseori, glicorahia joasă	Niveluri ale enzimei de conversie a angiotensinei în ser și LCR; biopsie a țesuturilor extraneurale afectate sau a leziunilor cerebrale/biopsie meningeală	Paralizia NC, în special a NC VII; disfuncție hipotalamică, în special diabet insipid; radiografie pulmonară anormală; neuropatie periferică sau miopatie
Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (meningite recurente)	Celule mononucleare		Meningoencefalite recurente cu uveită, dezlipire de retină, alopecie, albirea sprâncenelor și a genelor, deteriorarea auzului, cataractă, glaucom
Angeita granulomatoasă izolată a sistemului nervos	Celule mononucleare; proteinorahia crescută	Angiografie sau biopsie meningeală	Demență subacută; infarcte cerebrale multiple; zona zoster oftalmică recentă

Lupus sistemic eritematos	Celule mononucleare sau polimorfonucleare	Anticorpi anti-ADN, anticorpi antinucleari	Encefalopatie; convulsii; accidente vasculare cerebrale; mielopatie transversă; rash; artrite
Sindromul Behçet	Celule mononucleare sau polimorfonucleare; proteinorahia crescută		Ulcere aftoase, orale și genitale; iridociclite; hemoragii retiniene; leziuni la nivelul puncțiilor cutanate
Meningita limfocitară benignă cronică	Celule mononucleare		Recuperare în 2-6 luni, diagnostic de excludere
Meningita Mollaret (recurentă)	Celule mononucleare mari și polimorfonucleare în primele ore, urmate de celule mononucleare	PCR pentru herpes; RMN/CT pentru a elimina tumora epidermoidă sau chistul dural	Meningite recurente; excluderea VHS-2; rare cazuri date de VHS-1; cazuri ocazionale asociate cu chist dural
Hipersensibilitate la medicamente	Celule polimorfonucleare; ocazional, celule mononucleare sau eozinofile	HLG, eozinofilie	Expunere la AINS, sulfonamide, izoniazidă, tolmetin, ciprofloxacină; penicilină, carbamazepină, lamotrigină, imunoglobuline i.v., anticorpi OKT3, fenopiridimă; îmbunătățire după întreruperea medicamentului; episoade recurente odată cu expunerea recurentă
Granulomatoza cu polingeită (Wegener)	Celule mononucleare	Radiografie de torace și sinusuri; analiza urinei; anticorpi ANCA în ser	Leziuni asociate sinusale, pulmonare sau renale; paralizie de NC; leziuni cutanate; neuropatie periferică
Altele: scleroză multiplă, sindrom Sjögren, boală inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) și forme rare de vasculite (de exemplu, sindromul Cogan)			

Abrevieri: ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofilici; PCR, reacția de polimerizare în lanț; PMN, neutrofile polimorfonucleare.

din tuberculoză, în special dacă afecţiunea se asociază cu hipoglicorahie şi cu paralizia nervului cranian şase şi a altor nervi cranieni, din moment ce această afecţiune netratată este fatală în 4-8 săptămâni. Meningita carcinomatoasă sau limfomatoasă poate fi dificil de diagnosticat iniţial, dar diagnosticul devine evident în timp. Cauzele importante ale meningitei cronice la pacienţii cu SIDA includ infecţiile cu *Toxoplasma* (de obicei, sub formă de abces intracranian), *Cryptococcus, Nocardia, Candida* sau alţi fungi, sifilisul şi limfoamele.

Pentru mai multe informații, vezi Koroshetz W. J., Swartz M. N.: Chronic and Recurrent Meningitis, cap. 382, p. 3435, în HPIM-18.

CAPITOLUL 205

Afecțiuni ale sistemului nervos periferic. Sindromul Guillain-Barré (SGB)

ABORDAREA PACIENTULUI Neuropatia periferică

Neuropatia periferică (NP) este un termen care indică tulburări ale nervilor periferici de orice cauză. Poate afecta un singur neuron periferic (mononeuropatie) sau mai mulţi (polineuroptie); patologia poate fi axonală sau demielinizantă. O abordare pentru pacienţii cu suspiciune de neuropatie este prezentată în Fig. 205-1.

Cele şapte întrebări iniţiale la care medicul trebuie să găsească răspuns pentru punerea diagnosticului sunt:

1. *Ce sisteme sunt implicate?* Este important să se determine dacă simptomele şi semnele prezentate de pacient sunt motorii, senzitive, vegetative sau o combinaţie a acestora. Dacă este prezentă doar slăbiciunea fără evidenţa unei disfuncţiei senzitive sau vegetative, se ia în considerare o neuropatie motorie, o tulburare a joncţiunii neuromusculare sau o miopatie; miopatiile au de obicei un pattern proximal, simetric al slăbiciunii.
2. *Care este distribuţia slăbiciunii?* Polineuropatia implică disfuncţia extinsă şi simetrică a nervilor periferici care este mai degrabă distală decât proximală, mononeuropatia implică un singur nerv periferic din cauza unui traumatism sau a compresiei; mononeuropatia multiplă (mononeuropatia multiplex) poate fi rezultatul blocării multiple, al vasculitei sau al infiltraţiei.
3. *Care este natura implicării senzoriale?* Pierderea sensibilităţii termice sau o durere tip arsură/ascuţită sugerează implicarea fibrelor subţiri. Pierderea sensibilităţii vibratorii/proprioceptive implică fibrele groase.

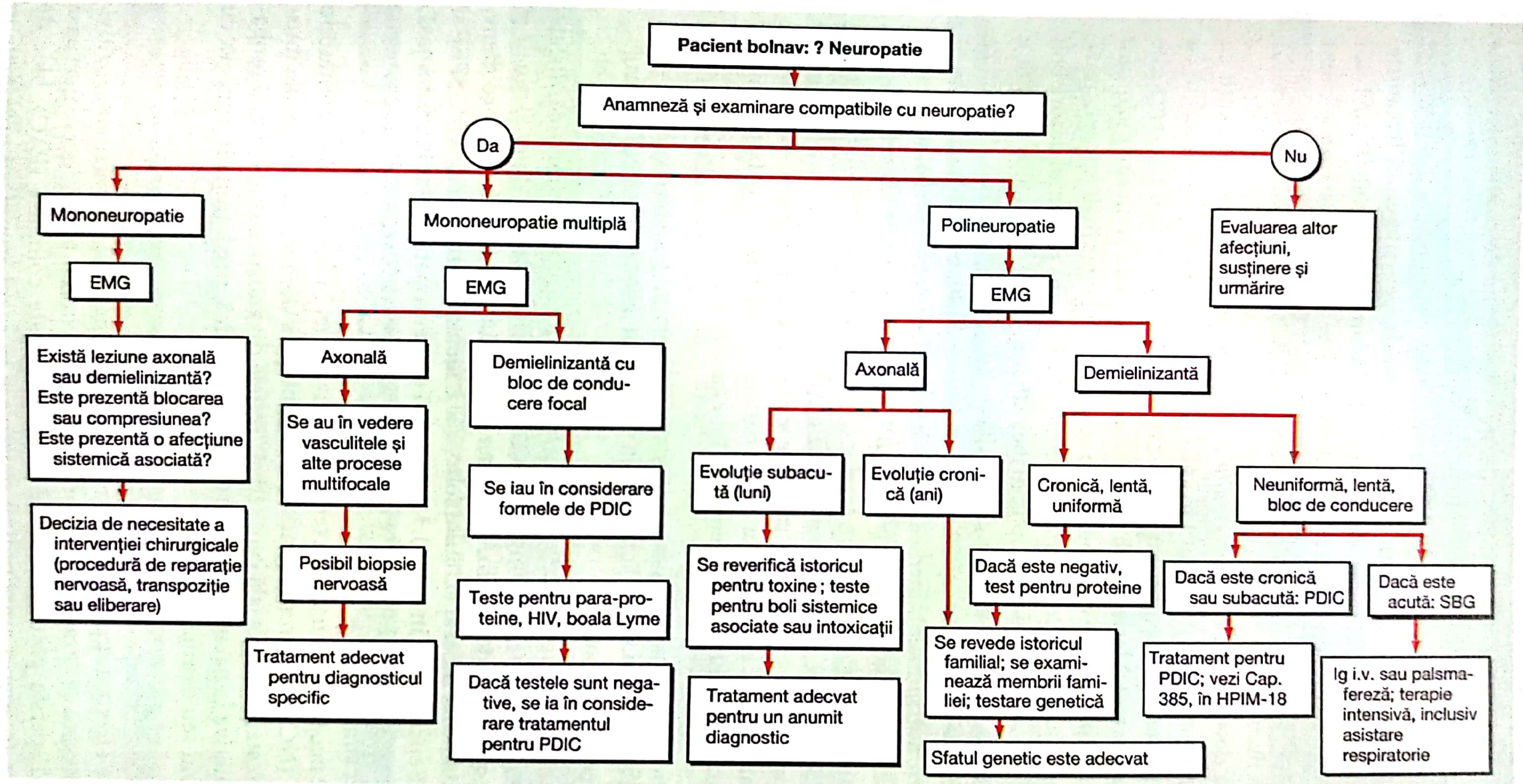


FIGURA 205-1 Evaluarea neuropatiilor periferice. EMG, electromiogramă; ig, imunoglobuline; PDIC, poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie, cronică; SBG, sindrom Guillain-Barré.

4. *Există dovezi de implicare a neuronului motor central?* Cea mai frecventă cauză este combinația dintre degenerarea sistemică și deficiența de vitamina B_{12}, dar trebuie luate în considerare și deficiența de cupru, infecția cu HIV, boala hepatică gravă și adrenomieloneuropatia.
5. *Care este evoluția în timp?* Majoritatea neuropatiilor sunt insidioase și lent progresive. Neuropatia cu evoluție rapidă este adesea inflamatorie, incluzând polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută (PDIA) sau sindromul Guillain-Barré (SGB); o evoluție subacută sugerează o cauză toxică, inflamatorie sau nutrițională; neuropatiile cronice, cu evoluție de lungă durată (ani) poate fi ereditară.
6. *Există dovezi de neuropatie ereditară?* Se ia în considerare la pacienții cu pareză distală lent progresivă în ani, cu câteva simptome senzoriale, dar cu deficite senzitive semnificative la examenul clinic. Cea mai frecventă este boala Charcot-Marie-Tooth (CMT); se caută anomalii la nivelul piciorului (de exemplu, degete de la picior „în ciocan", arc plantar înalt sau aplatizat).
7. *Pacientul prezintă altă afecțiune medicală?* Se întreabă pacientul despre boli medicale asociate (de exemplu, diabet zaharat, lupus eritematos sistemic); infecții în antecedente sau concomitente (de exemplu, boala diareică ce precede SGB); intervenții chirurgicale (de exemplu, bypass gastric și neuropatii nutriționale); medicamente (neuropatie toxică); preparate vitaminice eliberate fără rețetă (vitamina B_6); consum de alcool, obiceiuri legate de alimentație și existența protezelor dentare (deoarece substanțele adezive conțin zinc care poate determina deficiența de cupru).

În funcție de răspunsurile la aceste șapte întrebări esențiale, tulburările neuropatice pot fi clasificate în câteva pattern-uri pe baza distribuției implicării senzitive, motorii și vegetative (Tabelul 205-1).

POLINEUROPATIILE

Evaluare pentru diagnostic

Examenele de laborator de screening într-o polineuropatie simetrică, distală, includ: hemoleucograma completă, electroliții serici, teste ale funcției renale și hepatice, glicemia à jeun, HbA_{1C}, sumar de urină, teste funcționale tiroidiene, nivelul vitaminei B_{12} și al acidului folic, VSH, factorul reumatoid, ASA, SPEP și proteina Bence Jones (în urină). La pacienții cu neuropatie senzitivă dureroasă, se efectuează un test de toleranță la glucoză orală, chiar dacă celelalte teste pentru diabet sunt negative.

Testele necesare pentru caracterizarea neuropatiei includ: studii de conducere nervoasă (NCS), electromiografia (EMG), biopsia de nerv sural, biopsia musculară și testarea senzorială cantitativă. Testele diagnostice sunt cel mai probabil informative la pacienții cu neuropatie asimetrică, predominant motorie, cu debut rapid sau demielinizantă.

Electrodiagnostic

NCS se efectuează prin stimularea electrică a nervilor motori sau senzitivi. Demielinizarea se caracterizează prin reducerea vitezei de conducere nervoasă (NCU), dispersia potențialelor de acțiune evocate compuse (PAC), bloc de conducere (scăderea amplitudinii musculare în cazul stimulării proximale în comparație cu stimularea distală) și prelungirea latențelor distale. Spre deosebire de aceasta, neuropatiile axonale sunt caracterizate prin reducerea amplitudinii

TABELUL 205-1 MODELE DE AFECȚIUNI NEUROPATICE

Model 1: pareză simetrică proximală și distală, cu pierderea sensibilității.
Se iau în considerare: polineuropatii demielinizate inflamatorii (SGB și PDIC).
Model 2: pierderea sensibilității distale, simetrice, cu sau fără pauză distală.
Se iau în considerare: polineuropatia senzitivă criptogenică sau idiopatică (PNSC), diabetul zaharat și alte afecțiuni metabolice, medicamente, toxine, ereditare (Charcor-Marie-Tooth, amiloidoza etc.).
Model 3: pareză asimetrică distală, cu pierderea sensibilității.
Cu implicarea mai multor nervi
Se iau în considerare: PDIC multifocală, vasculite, crioglobulinemia, amiloidoza, sarcoidoza, infecții (lepră, boala Lyme, hepatita B sau C, HIV, CMV), neuropatie ereditară cu predispoziție pentru paralizia de presiune (HNPP), infiltrație tumorală.
Cu implicarea unui singur nerv/regiune.
Se iau în considerare oricare dintre afecțiunile de mai sus, dar poate fi vorba și de mononeuropatia compresivă, plexopatia sau radiculopatia.
Model 4: pareză asimetrică proximală sau distală, cu pierderea sensibilității.
Se iau în considerare: poliradiculopatie sau plexopatie cauzată de diabet zaharat, carcinomatoză sau limfomatoză meningeală, plexopatie ereditară (HNPP, HNA), idiopatic.
Model 5: pareză distală asimetrică fără pierderea sensibilității.
Cu manifestări de neuron motor central
Se ia în considerare boala de neuron motor.
Fără manifestări de neuron motor central
Se iau în considerare: atrofie musculară progresivă, amiotrofie monomelică juvenilă (boala Hirayama), neuropatie motorie multifocală, axonopatie motorie multifocală dobândită.
Model 6: pierderea sensibilității distale și simetrice, cu manifestări de afectare a neuronului central.
Se iau în considerare: deficiența de vitamina B_{12}, E și cupru cu degenerescență sistemică și neuropatie periferică, leucodistrofii ereditare (de exemplu, adrenomieloneuropatie).
Model 7: pareză simetrică fără pierderea sensibilității.
Cu pareză proximală și distală
Se ia în considerare atrofia musculară spinală.
Cu pareză distală
Se iau în considerare neuropatie motorie ereditară (SMA „distală“) sau CMT atipică.
Model 8: pierderea asimetrică a sensibilității proprioceptice fără pareză.
Se iau în considerare cauze de neuropatii senzitive (ganglionopatii).
Cancer (paraneoplazii)
Sindrom Sjögren
Neuropatia senzitivă idiopatică (variantă posibilă a SGB)

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 205-1 MODELE DE AFECȚIUNI NEUROPATICE (CONTINUARE)

Model 8: pierderea asimetrică a sensibilității proprioceptice fără pareză.
Cisplatina și alte medicamente chimioterapice
Intoxicație cu vitamina B_6
Neuropatia senzitivă legată de HIV
Model 9: semne și simptone vegetative.
Se iau în considerare neuropatii asociate cu disfuncție vegetativă importantă.
Neuropatia senzitivă și vegetativă ereditară
Amiloidoză (familială și dobândită)
Diabet zaharat
Pandisautonomia idiopatică (poate fi o variantă a sindromului Guillain-Barré)
Porfiria
Neuropatie vegetativă legată de HIV
Vincristina și alte medicamente chimioterapice

Abrevieri: CMT, boala Charcot-Marie-Tooth; CMV, citomegalovirus; HIV, virusul imunodeficienței umane; HNA, amiotrofia nevralgică ereditară; PDIC, polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică; SGB, sindromul Guillain-Barré; SMA, atrofia musculară spinală.

PAC cu relativa conservare a NCU. EMG înregistrează potențialele de la electrodul-ac în mușchii în repaus și în timpul contracției voluntare; este foarte utilă în distincția afecțiunilor miopatice de cele neuropatice. Afecțiunile miopatice se caracterizează prin potențiale de acțiune polifazice, mici, de scurtă durată; tulburările neuropatice se caracterizează prin denervare musculară. Denervarea scade numărul de unități motorii (de exemplu, un neuron din cornul anterior, axonul lui, placa motorie și fibrele musculare pe care le inervează). În denervarea de lungă durată, potențialele unității motorii se măresc și devin polifazice din cauza reinervării colaterale a fibrelor musculare denervate prin trimiterile axonale de la axonii neuronilor motori care au supraviețuit. Alte caracteristici ale denervării includ: fibrilații (mișcări rapide întâmplătoare, neregulate ale fibrelor unui mușchi) și fasciculații (mișcări rapide întâmplătoare, spontane ale unității motorii).

TRATAMENT Polineuropatii

- Tratamentul constă în tratarea cauzei subiacente, a durerii și tratament suportiv pentru a proteja și reabilita țesutul afectat.
- Exemplele de terapii specifice includ: controlul atent al glicemiei în neuropatia diabetică, terapia de substituție a vitaminei B_6 în deficitul acestei vitamine, imunoglobuline i.v. sau plasmafereza pentru SGB și imunosupresie pentru vasculite.
- Neuropatia senzitiv dureroasă poate fi dificil de tratat. Managementul durerii începe cu antidepresive triciclice (ATC), duloxetină hidroclorid, plasturi cu lidocaină sau anticonvulsivante de tipul gabapentinului (Tabelul 205-2). Medicamentele anestezice topice, de exemplu EMLA (lidocaină/prilocaină) și cremele cu capsaicină pot ameliora simptomele.

TABELUL 205-2 TRATAMENTUL NEUROPATIILOR SENZITIVE DUREROASE

Tratament	Cale de administrare	Doză	Efecte secundare
De primă linie			
Lidocaină 5%, plasture	Se aplică pe zona dureroasă	Maximum 3 pe zi	Iritație cutanată
Antidepresive triciclice (de exemplu, amitriptilină, nortriptilină)	p.o.	10-100 mg seara la culcare	Tulburări cognitive, sedare, reducerea secreției lacrimale, gură uscată, retenție urinară, constipație
Gabapentin	p.o.	300-1 200 mg x 3/zi	Tulburări cognitive, sedare, edeme periferice
Pregabalin	p.o.	50-100 mg x 3/zi	Tulburări cognitive, sedare, edeme periferice
Duloxetin	p.o.	30-60 mg/zi	Tulburări cognitive, sedare, scăderea secreției lacrimale, diaforeză, greață, diaree, constipație
De linia a doua			
Carbamazepină	p.o.	200-400 mg la 6-8 ore	Tulburări cognitive, amețeli, leucopenia, disfuncție hepatică
Fenitoină	p.o.	200-400 mg seara la culcare	Tulburări cognitive, amețeli, disfuncție hepatică
Venlafaxină	p.o.	37,5-150 mg/zi	Astenie, transpirații, greață, constipație, anorexie, vărsături, somnolență, gură uscată, amețeli, stare de nervozitate, anxietate, tremor, vedere încețoșată, ejaculare/orgasm anormal, impotență
Tramadol	p.o.	50 mg x 4/zi	Tulburări cognitive, tulburări GI
De linia a treia			
Mexiletin	p.o.	200-300 mg x 3/zi	Aritmii
Alți agenți			
EMLA cremă 2,5% lidocaină 2,5% prilocaină	Cutanat	De 4 ori pe zi	Eritem local
Capsaicină cremă 0,025%-0,075%	Cutanat	De 4 ori pe zi	Senzație dureroasă de arsură cutanată

Sursă Modificat după Amato AA, Russell J: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

- Fizioterapia şi ergoterapia sunt importante. Îngrijirea corectă a zonelor denervate previne ulceraţiile pielii, care pot determina întârzierea vindecării plăgii, resorbţie tisulară, artropatie şi, în final, amputaţie.

Polineuropatii specifice

PDIA şi *SGB*: polineuropatii motorii/senzitive ascendente, de obicei demielinizante, însoţite de areflexie, paralizie motorie şi proteine totale crescute în LCR fără pleiocitoză. Aproximativ 2/3 dintre cazuri sunt precedate de infecție respiratorie sau gastrointestinală acută. Nivelul maxim al slăbiciunii se atinge de obicei în 2 săptămâni; demielinizarea este evidentă la EMG. Majoritatea pacienților sunt spitalizaţi, o treime necesitând asistenţă respiratorie. În urma tratamentului suportiv, 85% dintre pacienţi se recuperează complet sau aproape complet. Variantele SGB includ: sindromul Fischer (oftalmopareză, diplegie facială, ataxie, areflexie; este asociat cu prezenţa de anticorpi antigangliozid GQ1b) şi neuropatia axonală motorie acută (cu evoluție mai severă față de SGB demielinizant; în unele cazuri, sunt prezenți anticorpi anti-GM_1).

- Ig i.v. (2 g/kg corp, divizate pentru 5 zile) sau plasmafereză (40-59 mL/kg corp zilnic, pentru 5 zile) reduc semnificativ durata bolii.
- Corticosteroizii sunt ineficienţi.

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC): este o polineuropatie lent progresivă sau recidivantă, caracterizată prin hiporeflexie difuză sau areflexie, slăbiciune musculară difuză, proteinorahie fără pleiocitoză şi demielinizare evidentă la EMG.

- Tratamentul este iniţiat când progresia este rapidă sau mersul este compromis.
- Ig i.v. reprezintă, de obicei, tratamentul iniţial; cei mai mulţi pacienţi necesită repetarea periodică a tratamentului, la interval de 4-6 săptămâni.
- Alte opţiuni de tratament de primă linie includ plasmafereza sau corticosteroizii.
- Medicamentele imunosupresive (azatioprină, metotrexat, ciclosporină, ciclofosfamidă) se administrează în cazurile refractare.

Neuropatia diabetică: este o neuropatie distală simetrică, senzitivo-motorie, axonală. De obicei, se asociază demielinizare cu degenerescenţă axonală. Alte variante sunt: paralizie izolată de nerv cranian şase sau trei, neuropatie motorie proximală asimetrică la nivelul membrelor inferioare, neuropatia trunchiului, neuropatie vegetativă şi creşterea frecvenţei neuropatiei prin compresie (vezi în continuare).

Mononeuropatia multifocală (MM): implică afectarea mai multor nervi periferici. Când cauza este o afecțiune inflamatorie, se utilizează termenul de *mononevrită multiplă*. Atât vasculitele sistemice (67%), cât şi cele nesistemice (35%) pot fi prezente în MM. Se recomandă tratamentul imunosupresiv al afecţiunii subiacente (de obicei, cu corticosteroizi şi ciclofosfamidă). Înainte de iniţierea tratamentului, este necesară o biopsie tisulară; rezultatul pozitiv al acesteia justifică necesitatea tratamentului pe termen lung cu imunosupresive, iar confirmarea patologică este dificilă după ce tratamentul a fost iniţiat.

MONONEUROPATII

Manifestări clinice

Cauzele mononeuropatiilor sunt: traumatismele, compresiile şi strivirile. Simptomele senzitive şi motorii se manifestă în aria de distribuție a unui singur nerv – cel mai frecvent nervul ulnar sau median, la braţ, sau nervul peronier la picior. Factorii intrinseci care favorizează compresia sunt: artrita, retenţia

TABELUL 205-3 MONONEUROPATII

	Simptome	Activități precipitante	Examinare	Electrodiagnostic	Diagnostic diferențial	Tratament
Sindromul de tunel carpian	Parestezii și durere la nivelul degetelor	Somnul sau mișcări repetitive ale mâinii	Deficit senzorial la nivelul policelui, al degetelor doi și trei Slăbiciune a mușchilor eminenței tenare; incapacitatea de a face un cerc cu policele și indexul Semnul Tinel, manevra Phalen	Încetinirea conducerii motorii și senzitive la nivelul tunelului carpian	Radiculopatie C6	Atelă Tratament chirurgical definitiv
Blocarea nervului ulnar la nivelul cotului (UNE)	Parestezii la nivelul mâinii în zona inervată de nervul ulnar	Flexia cotului în timpul somnului; cot sprijinit de birou	Deficit senzorial la nivelul degetului V și jumătatea ulnară a inelarului Slăbiciune a mușchilor interosoși și a adductorului policelui; mână "în gheară"	Încetinire focală a vitezei de conducere nervoasă la nivelul cotului	Sindromul de apertură toracică Radiculopatie C8-T1	Cotieră Evitarea traumatismelor Intervenție chirurgicală dacă tratamentul conservator nu dă rezultate
Blocarea nervului ulnar la nivelul articulației pumnului	Parestezii sau slăbiciune la nivelul mâinii; în zona inervată de nervul ulnar	Activități manuale neobișnuite (utilizarea uneltelor, ghidonul bicicletei)	Similar UNE, dar examinarea senzorială cruță dorsul mâinii și alege mușchii afectați	Prelungirea latenței distal motorii la nivelul mâinii	UNE	Evitarea activităților precipitante

(*continuare pe pagina următoare*)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 205-3 MONONEUROPATII (CONTINUARE)

	Simptome	Activități precipitante	Examinare	Electrodiagnostic	Diagnostic diferențial	Tratament
Neuropatia radială la nivelul șanțului radial al humerusului	Mâna balantă	„Paralizia de sâmbătă seara“ - când, dupa consum excesiv de alcool, pacientul adoarme cu brațul sprijinit pe spătarul unui scaun	Mâna balantă cu cruțarea extensiei cotului (mușchiul triceps); paralizie a extensorilor degetelor și ai policelui; deficit senzorial în regiunea radială a pumnului	Timpuriu: blocarea conducerii la nivelul șanțului radial al humerusului Tardiv: denervarea mușchilor radiali; reducerea SNAP radial	Leziuni ale măduvei posterioare; de asemenea, slăbiciune la nivelul mușchiului deltoid Nerv interosos posterior (PIN); paralizie izolată a degetelor Radiculopatie C7	Atelă Recuperare spontană dacă nu se stopează leziunea
Sindromul aperturii toracice	Parestezii în zona mediană a brațului, antebraț, mână și degete	Ridicarea de obiecte grele cu mâna	Tulburările senzoriale sunt asemănătoare neuropatiei ulnare, iar deficitul motor asemănător neuropatiei de nerv median	Răspuns senzitiv ulnar absent și răspuns motor median scăzut	UNE	Tratament chirurgical dacă leziunea este corectabilă
Neuropatia de nerv femural	Deformarea genunchiului, amorțeli sau furnicături la nivelul coapsei/piciorului, zona medială	Histerectomie abdominală; poziție de litotomie; hematom, diabet zaharat	Atrofie și slăbiciune a cvadricepsului; absența reflexului rotulian; tulburări senzoriale la nivelul zonei mediane a coapsei și piciorului	EMG cvadricepsului, iliopsoasului, mușchilor paraspinali, mușchilor adductori	Radiculopatie L2-L4 Plexopatie lombară	Fizioterapie pentru întărirea mușchiului cvadriceps și mobilizarea articulației șoldului Tratament chirurgical dacă este necesar
Neuropatie de obturator	Slăbiciune la nivelul piciorului, parestezii la nivelul coapsei	Întindere în timpul intervenției chirurgicale pe șold; fractură de pelvis; naștere	Slăbiciune a adductorilor șoldului; deficit senzorial la nivelul coapsei mediale	EMG – denervare limitată la adductorii șoldului cu conservarea mușchiului cvadriceps	Radiculopatie L3-L4 Plexopatie lombară	Tratament conservator Tratament chirurgical dacă este necesar

Meralgie parestezică	Durere sau parestezii la nivelul zonei antero-laterale a coapsei	Poziție bipedă sau mers prelungit Câștig recent în greutate	Tulburări senzoriale „în buzunar de pantalon"	Uneori încetinirea răspunsului senzorial poate fi demonstrată la nivelul ligamentului inghinal	Radiculopatie L2	De obicei, se rezolvă spontan
Compresia nervului peronier la nivelul capului fibulei	Picior balant	De obicei, un episod compresiv acut identificabil; scădere în greutate	Slăbiciune la dorsiflexia, eversia piciorului Deficit senzorial la nivelul zonei anterolaterale a membrului inferior și al dorsului piciorului	Încetinire focală a conducerii nervoase la nivelul capului fibular Denervare în mușchii tibiali anteriori și lungul peronier	Radiculopatie L5	Orteză de picior; se elimină sursa externă de compresie
Neuropatie de sciatic	Picior balant și parestezii la nivelul piciorului	După o injecție; fractură/luxație de șold; presiune prelungită la nivelul șoldului (pacient comatos)	Slăbiciune a gambelor, a dorsiflexiei piciorului; tulburări senzoriale la nivelul zonei de distribuție a nervilor tibial și peronier	NCS – amplitudine anormală surală, peronieră și tibială EMG – denervare în distribuția nervului sciatic, cruțând mușchii gluteali și paraspinali	Radiculopatie L5-S1 Neuropatie peronieră comună (injuria parțială a nervului sciatic) Plexopatie LS	Tratament conservator pentru injuria parțială de nerv sciatic Orteză și fizioterapie Explorare chirurgicală dacă este necesar
Sindromul de tunel tarsian	Durere și parestezii la nivelul plantei, dar nu și al călcâiului	La sfârșitul zilei, după poziție bipedă sau mers prelungit; în cursul nopții	Tulburări senzoriale la nivelul tălpii Semnul Tinel în tunelul tarsian	Reducerea amplitudinii la nivelul componentelor motorii sau senzitive ale nervilor medial și plantar	Polineuropatie, deformarea piciorului, circulație sangvină deficitară	Tratament chirurgical, dacă nu se identifică nicio cauză externă

de fluide (sarcina), amiloidoza, tumorile şi diabetul zaharat. Caracteristicile clinice care favorizează tratamentul conservator al neuropatiei de nerv median la nivelul articulaţiei mâinii (sindromul de tunel carpian) sau neuropatia ulnară la nivelul cotului sunt: debut brusc, absenţa deficitului motor, manifestări senzoriale puţine sau absente (durerea sau paresteziile pot fi prezente) şi absenţa dovezilor de degenerescenţă axonală la EMG. Decompresia chirurgicală se ia în consideraţie în cazul mononeuropatiei cronice care nu răspunde la tratament conservator, dacă locul compresiei este bine stabilit. Cele mai frecvente mononeuropatii sunt listate în Tabelul 205-3.

Pentru mai multe informaţii, vezi Amato A. A., Barohn R. J.: Peripheral Neuropathy, cap. 384, p. 3448; şi Hauser S. L., Amato A. A.: Guillain-Barré Syndrome and Other Immune-Mediated Neuropathies, cap. 385, p. 3473, în HPIM-18.

CAPITOLUL 206
Miastenia gravis (MG)

Miastenia gravis (MG) este o afecţiune neuromusculară autoimună caracterizată prin slăbiciune şi fatigabilitate a musculaturii scheletice, cauzată de autoanticorpii direcţionaţi împotriva receptorilor acetilcolinei (AChR) de la nivelul joncţiunilor neuromusculare (NMJ).

MANIFESTĂRI CLINICE

Poate afecta indivizi din orice grupă de vârstă. Simptomele pot fluctua de-a lungul zilei şi sunt provocate de efortul fizic. Distribuţia slăbiciunii musculare este caracteristică: muşchii cranieni (ai pleoapelor, extraoculari, hipotonia muşchilor feţei, vorbire cu timbru nazal sau neclară, disfagie); în 85% dintre cazuri, sunt afectaţi muşchii membrelor (adeseori, proximal şi asimetric). Se poate limita doar la muşchii extraoculari. Complicaţiile MG sunt: pneumonia de aspiraţie (slăbiciunea muşchilor bulbari), insuficienţă respiratorie (slăbiciunea muşchilor pereţilor toracici), exacerbarea miasteniei din cauza administrării de medicamente care blochează joncţiunea neuromusculară (chinolone, macrolide, aminoglicozide, procainamidă, propranolol, relaxante musculare nedepolarizante).

FIZIOPATOLOGIE

Anticorpii anti-AChR reduc numărul de AChR disponibili la nivelul NMJ. Cutele postsinaptice sunt turtite sau „simplificate", determinând eficienţa scăzută a transmisiei neuromusculare. În timpul contracţiei musculare, scăderea cantităţii de AChR eliberată per impuls nervos („scurgere presinaptică", un aspect normal), asociată cu scăderea AChR postsinaptici specific bolii, determină fatigabilitatea patologică. Se pot asocia şi alte afecţiuni autoimmune: tiroidita Hashimoto, boala Graves, artrita reumatoidă, lupusul sistemic eritematos.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Sindromul Lambert-Eaton (autoanticorpi cu acţiune pe canalele de calciu, la nivelul terminaţiilor nervoase motorii) – eliberare scăzută de ACh; se poate asocia cu un neoplasm.

Neurastenia – slăbiciune/fatigabilitate în absenţa unei afecţiuni organice subiacente.

Miastenia indusă medicamentos – penicilamina poate determina MG; se vindecă după o perioadă de câteva săptămâni sau luni de la oprirea administrării medicamentului.

Botulism – toxina botulinică inhibă eliberarea presinaptică a ACh; cea mai comună formă este transmisă prin alimente.

Diplopia determinată de o leziune de masă intracraniană prin comprimarea nervilor muşchilor extraoculari sau leziuni ale trunchiului cerebral care afectează nucleii nervilor cranieni.

Hipertiroidism

Oftalmoplegia externă progresivă – apare în afecţiuni mitocondriale rare, care pot fi detectate prin biopsie musculară.

EXAMENE DE LABORATOR

- AnticorpiiAChR – nivelul acestora nu se corelează cu gravitatea bolii; sunt decelabili la 85% dintre pacienţii miastenici, dar numai la aproximativ 50% dintre pacienţii care prezintă slăbiciunea muşchilor oculari. Prezenţa anticorpilor anti-AChR duce clar la un diagnostic de MG. Anticorpii antikinază specific musculară (MuSK) sunt prezenţi la 40% dintre pacienţii fără anticorpi anti-AChR cu MG generalizată.
- Testul cu tensilon (edrophonium) – o anticolinesterază cu durată scurtă de acţiune – se urmăreşte îmbunătăţirea rapidă şi tranzitorie a puterii musculare, pot apărea rezultate fals-pozitive (răspuns placebo, boală de neuron motor) şi fals-negative. Dacă în timpul testului apare bradicardia, se administrează atropină i.v.
- EMG – stimularea nervoasă repetitivă de frecvenţă joasă determină reducerea amplitudinii (> 10-15%) răspunsului motor evocat.
- CT/RMN toracică – pentru identificarea timomului.
- Examene de laborator pentru funcţia tiroidiană şi alte studii (de exemplu, ANA) pentru bolile autoimune asociate.
- Este utilă şi evaluarea funcţiei respiratorii de bază.

TRATAMENT Miastenia Gravis (Vezi Fig. 206-1)

- Piridostigmina (Mestinon) este un medicament anticolinesterazic, a cărui doză trebuie ajustată conform activităţii desfăşurate de pacienţi (mestecat, înghiţit, putere în timpul efortului); doza iniţială este de 30-60 mg x 3-4/zi; tabletele de piridostigmină cu durată lungă de acţiune pot ajuta pacientul să treacă peste noapte, dar nu trebuie folosite ca medicaţie de zi din cauza absorbţiei lor variabile. Efectele secundare muscarinice (diaree, crampe abdominale, salivaţie, greaţă) pot fi blocate cu atropină, difenoxilat sau loperamid dacă este necesar.
- Plasmafereza şi administrarea i.v. de imunoglobuline (Ig i.v. ; 400 mg/kg corp pe zi, pentru 5 zile) determină o ameliorare rapidă, dar temporară în cazul pacienţilor grav bolnavi; se utilizează pentru îmbunătăţirea clinică înainte de o intervenţie chirurgicală sau în timpul crizei miastenice (vezi în continuare).
- Timectomia oferă posibilitatea unei remisiuni pe termen lung la pacienţii adulţi (aproximativ 85% dintre pacienţi prezintă ameliorare; dintre aceştia, circa 35% pot ajunge la o remisiune fără medicamente); ameliorarea este de obicei întârziată de la câteva luni la ani de zile; dacă timectomia

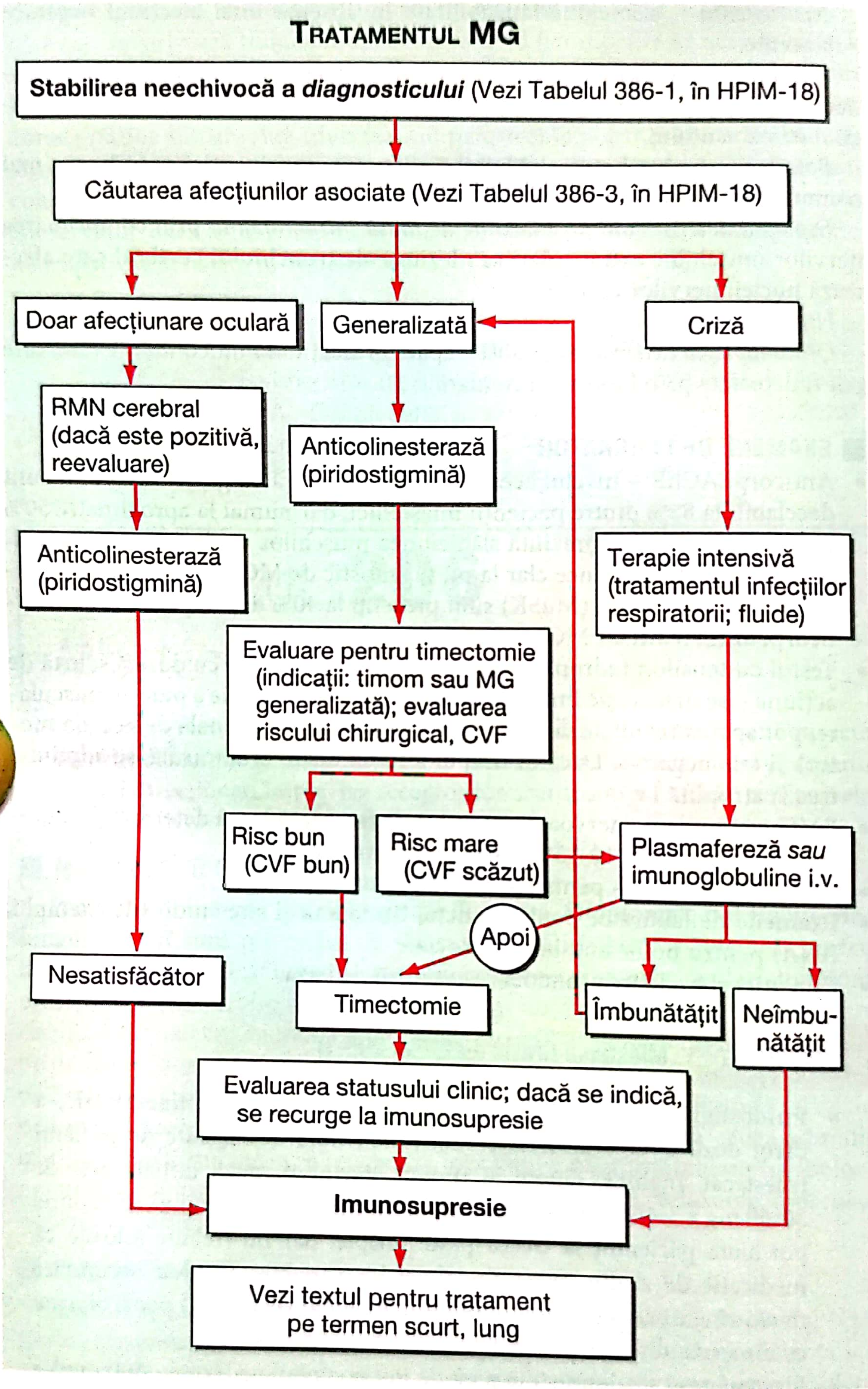


FIGURA 206-1 Algoritm de tratament al miasteniei gravis. CVF, capacitate vitală forțată.

trebuie recomandată ca o regulă la copii, la pacienții cu slăbiciune limitată la mușchii oculari sau la cei cu vârsta > 55 de ani, este încă o problemă de dezbătut.

- Corticoizii reprezintă principalul tratament imunosupresiv; se începe cu o doză joasă de prednison (5-15 mg/zi), se crește cu 5 mg/zi la interval de 2-3 zile până se observă o îmbunătățire clinică marcantă sau este atinsă doza de 50-60 mg/zi. Această doză crescută este menținută pentru 1-3 luni, apoi se scade la două zile. Medicamentele imunosupresive (micofenolat mofetil, azatioprină, ciclosporină, tacrolimus, ciclofosfamidă) permit scăderea dozei de prednison necesară pe termen lung pentru controlul simptomelor.
- Criza miastenică este definită ca o exacerbare a slăbiciunii, de obicei cu insuficiență respiratorie, suficientă încât să pună viața în pericol; tratamentul administrat cu promptitudine într-o secție de terapie intensivă de către medici experimentați este esențial, ca și plasmafereza și Ig i.v., pentru a grăbi recuperarea.
- Anumite medicamente pot exacerba MG, determinând criza miastenică, și de aceea trebuie evitate (Tabel 206-1).

TABELUL 206-1 MEDICAMENTE CARE INTERACȚIONEAZĂ CU MIASTENIA GREVIS (MG)

Medicamente care pot exacerba MG
Antibiotice
Aminoglicozide: de exemplu, streptomicina, tobramicina, kanamicina
Chinalone: de exemplu, ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina
Macrolide: de exemplu, eritromicina, azitromicina
Relaxante musculare nedepolarizante pentru chirurgie
D-tubocurarină (curara), pancuronium, vecuronium, atracurium
Agenți beta-blocanți
Propranolol, atenolol, metroprolol
Anastezice locale și medicamente înrudite
Procaină, lidocaină în doză mare
Procainamidă (pentru aritmii)
Toxina botulinică
Toxina botulinică exacerbează slăbiciunea
Derivați de chinină
Chinină, chinidină, clorochinină, meflochină (Lariam)
Magneziu
Scade eliberarea de ACh
Penicilamina
Poate cauza MG
Medicamente cu interacțiuni importante în MG
Ciclosporina
Gamă largă de interacțiuni medicamentoase, care pot crește sau scădea nivelul de ciclosporină
Azatioprină
Se evită asocierea cu alupurinol deoarece poate determina mielosupresie

Pentru mai multe informații, vezi Drachman D.B.: Myastenia Gravis and Other Diseases of the Neuromuscular Junction, cap. 386, pag. 4380, în HPIM-18.

CAPITOLUL 207

Afecțiuni musculare

ABORDAREA PACIENTULUI Afecțiuni musculare

Afecțiunile musculare (miopatiile) pot fi intermitente sau persistente și de obicei se manifestă prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, cu păstrarea reflexelor și a sensibilității. Pierderea asociată a sensibilității sugerează mai degrabă o afectare a nervilor periferici sau a sistemului nervos central decât o miopatie; uneori, bolile care afectează celulele coarnelor anterioare, joncțiunea neuromusculară sau nervii periferici pot mima o miopatie. Orice afecțiune care produce slăbiciune musculară poate fi însoțită de *fatigabilitate*, referindu-se la incapacitate de a menține sau susține o forță; trebuie deosebită de astenie, un tip de fatigabilitate cauzată de o oboseală excesivă sau lipsă de energie. Oboseala fără manifestări clinice și de laborator anormale nu indică aproape niciodată o miopatie adevărată.

De obicei, afecțiunile musculare nu sunt însoțite de durere, cu toate acestea, poate apărea *mialgia* (durere musculară). Mialgiile trebuie deosebite de crampele musculare (contracții musculare dureroase involuntare, de obicei cauzate de afecțiuni neurogene). *Contractura musculară*, cauzată de incapacitatea de relaxare după o contracție musculară activă, se asociază cu insuficiența de energie din bolile glicolitice. *Miotonia* este o stare de contracție musculară prelungită urmată de relaxare musculară lentă.

Pentru a evalua o miopatie, există un număr limitat de teste. CK este enzima musculară preferată al cărei nivel se măsoară în evaluarea miopatiilor. Studiile de electrodiagnostic (studii de conducere nervoasă și electromiografia, NCS-EMG) sunt de obicei necesare pentru a deosebi miopatiile de neuropatii și afecțiunile joncțiunii neuromusculare. În Fig. 207-1 și 207-2 este prezentată o abordare a slăbiciunii musculare.

DISTROFIILE MUSCULARE

Distrofia musculară se referă la un grup de boli ereditare progresive degenerative ale mușchilor, fiecare dintre ele având caracteristici unice.

DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE

Distrofia musculară Duchenne este o tulburare recesivă X-linkată cauzată de o mutație a genei responsabile de producerea distrofinei; afectează aproape întotdeauna persoanele de sex masculin; slăbiciunea progresivă a centurii musculare a șoldurilor și a umerilor apare în jurul vârstei de 5 ani; la vârsta de 12 ani, majoritatea pacienților sunt imobilizați. Supraviețuirea după vârsta de 25 de ani este rară. Problemele asociate includ contracturi tendinoase și musculare,

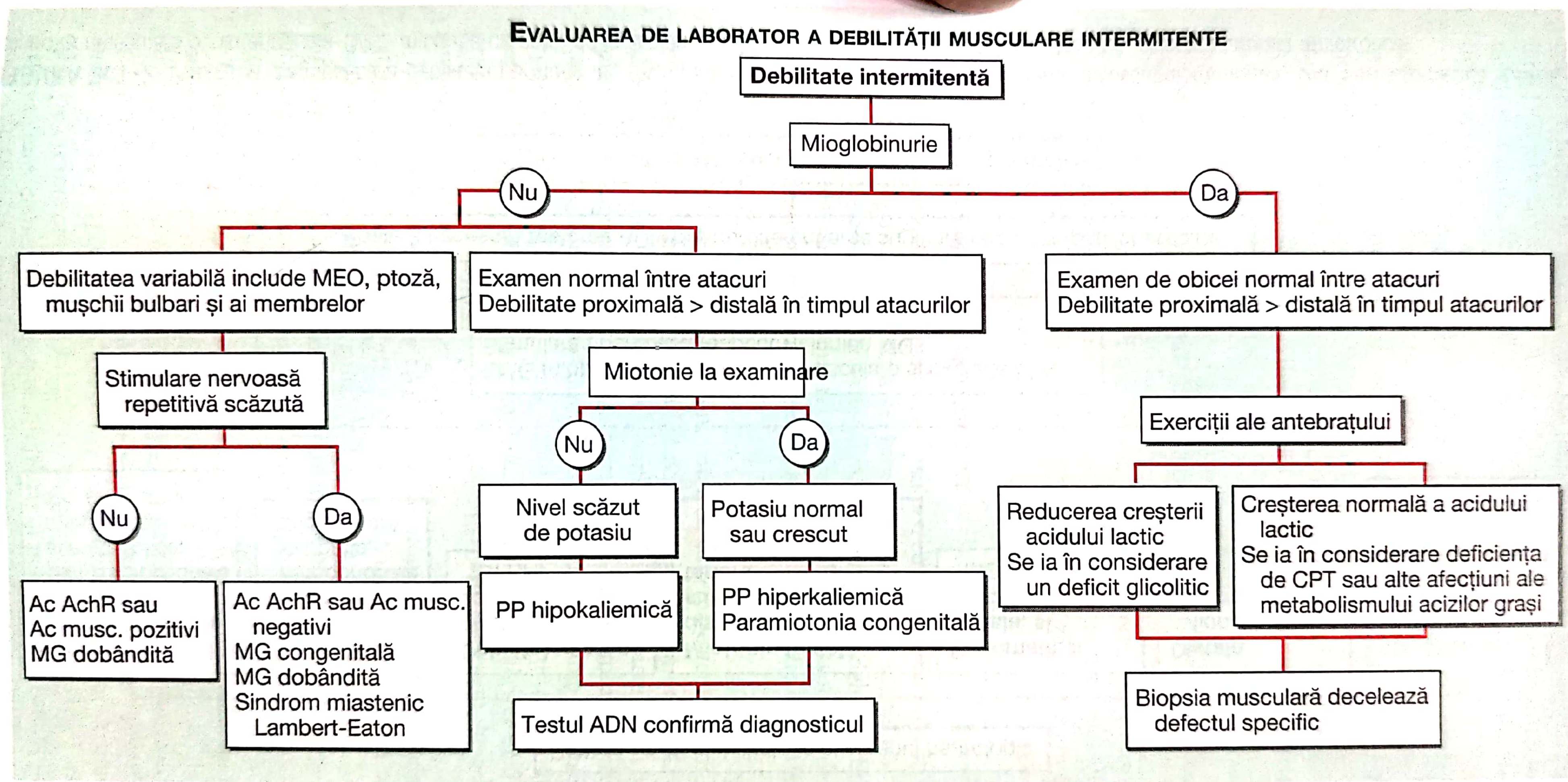


FIGURA 207-1 Evaluarea diagnostică a debilității musculare intermitente. Ac AchR, anticorpi împotriva receptorului acetilcolinei; Ac musc, anticorpi antifibră musculară; CPT, carnitin-palmitil-transferază; MEO, mușchi extraoculari; MG, miastenia gravis; PP, paralizie periodică.

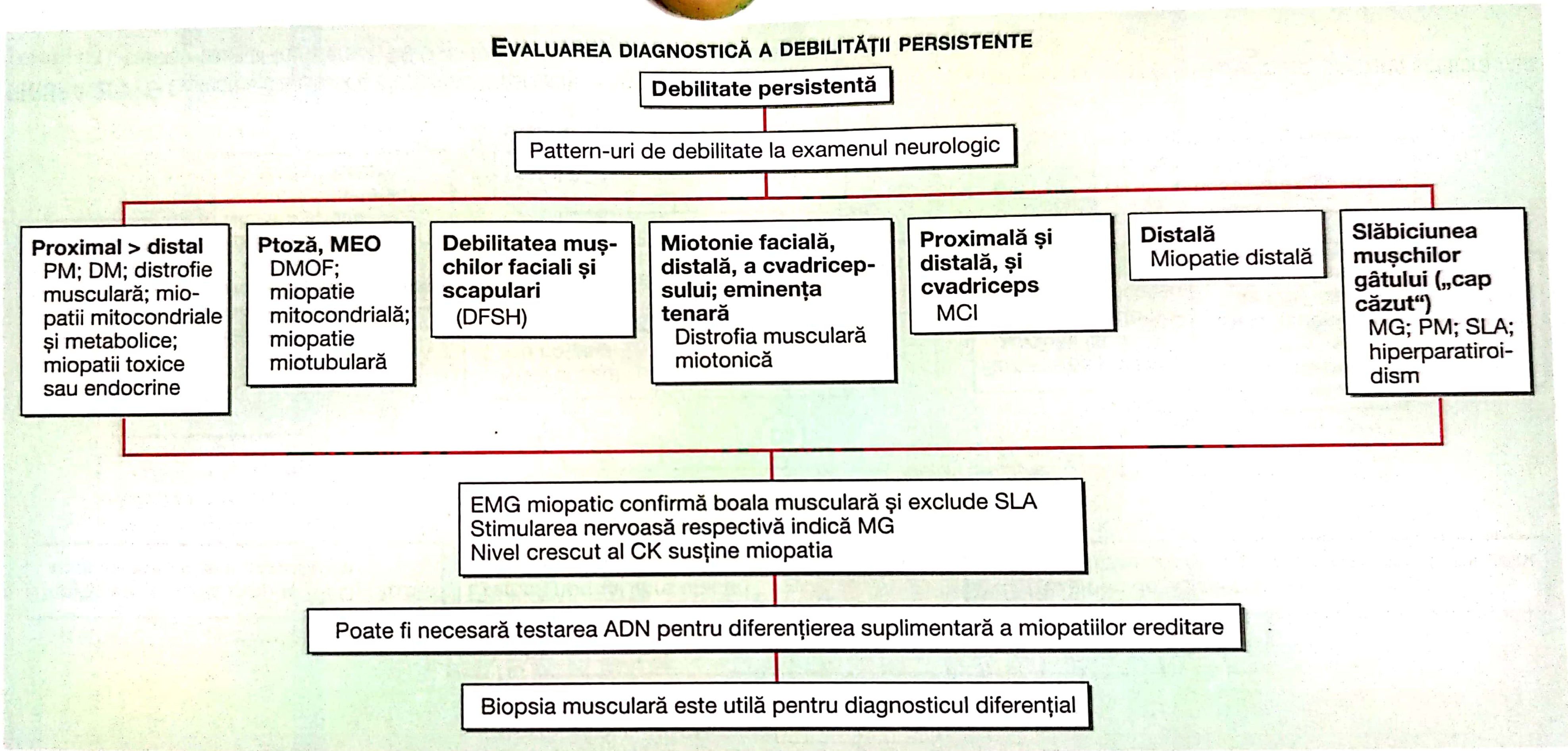


FIGURA 207-2 Evaluarea diagnostică a debilității permanente. CK, creatin kinază; DFSH, distrofie musculară facioscapulohumerală; DM, dermatomiozită; DMOF, distrofia musculară oculofaringeală; MCI, miopatia cu corpi de incluziune; MG, miastenia gravis; PM, polimiozită; SLA, scleroză laterală amiotrofică.

cifoscolioză progresivă, afectarea funcției pulmonare, cardiomiopatie și deteriorarea funcțiilor intelectuale. La palpare, se decelează hipertrofie musculară. Distrofia Becker este o formă mai puțin severă, cu o evoluție mai lentă și debut mai tardiv (5-15 ani), dar cu caracteristici clinice, de laborator și genetice similare.

Examenele de laborator evidențiază niveluri extrem de crescute (20-100 x normal) ale CK serice, model miopatic la testarea EMG și biopsie musculară caracteristică (grupuri de fibre musculare necrozate cu regenerare, fagocitoză și înlocuirea cu grăsime a fibrelor musculare). Diagnosticul se bazează pe determinarea deficienței de distrofină în țesutul muscular sau pe analiza mutației în leucocitele din sângele periferic. Prin testare, se pot depista purtătorii și se poate face diagnostic prenatal.

TRATAMENT **Distrofia musculară Duchenne**

- Tratamentul constă în administrarea de corticosteroizi [prednison (0,75 mg/kg corp/zi)], care încetinesc evoluția distrofiei mai mult de 3 ani; unii pacienți nu pot tolera acest tratament din cauza creșterii în greutate și a riscului crescut de fracturi.

DISTROFIA CENTURILOR MEMBRELOR

Distrofia centurilor membrelor reprezintă o constelație de boli, cu slăbiciune musculară proximală implicând centura pelviană și cea scapulară. Vârsta de debut, rata progresiei bolii, severitatea manifestărilor, modelul eredității (autozomal dominant sau autozomal recesiv) și complicațiile asociate (de exemplu, cardiace, respiratorii) variază în funcție de subtipul specific de boală.

DISTROFIA MIOTONICĂ

Tipul I este o boală autozomal dominantă cu anticipare genetică. În mod tipic, debilitatea devine evidentă în a doua și în a treia decadă de viață, implicând inițial mușchii feței, ai gâtului și ai extremităților distale; pacienții au o înfățișare tipică („față lunguiață"), caracterizată prin ptoză, slăbiciunea mușchiului temporal, buză inferioară căzută și lăsarea maxilarului. Miotonia se manifestă prin incapacitatea specifică de a relaxa rapid mușchii după un efort puternic (de exemplu, după o strângere de mână), de obicei în jurul vârstei de 5 ani, ca și prin susținerea contracției musculare după percuție (de exemplu, a limbii sau a eminenței tenare).

Alte caracteristici asociate cu distrofia miotonică includ: alopecie frontală, cataractă subcapsulară, posterioară, atrofie a gonadelor, tulburări cardiace și respiratorii, anomalii endocrine, intelect afectat și hipersomnie. Tulburările cardiace, incluzând blocul cardiac complet, pot pune în pericol viața pacientului. Funcția respiratorie trebuie atent urmărită, deoarece hipoxia cronică poate produce cord pulmonar.

Investigațiile de laborator arată niveluri ale CK serice normale sau ușor crescute, caracteristici miopatice și de miotonie la EMG și model tipic de leziune a fibrelor musculare la biopsie, incluzând atrofie care interesează selectiv fibrele tip I în 50% dintre cazuri. Pacienții cu distrofie miotonică tip I prezintă o regiune instabilă a ADN-ului cu creșterea numărului de secvențe trinucleotidice CTG pe cromozomul 19q 13.3 la nivelul genei proteinkinazei. Este posibilă testarea genetică pentru detectarea timpurie și pentru diagnosticul prenatal.

TRATAMENT **Distrofia miotonică**

- Fenitoina sau mexiletina ameliorează miotonia, deși pacienții sunt rareori deranjați de acest simptom.
- În cazul sincopei sau al blocului cardiac, se ia în considere inserția unui pacemaker.
- Corecția ortopedică a gleznei este folosită pentru prevenirea piciorului balant, stabilizarea gleznei și prevenirea căderilor.
- Somnolența excesivă diurnă cu sau fără apnee în somn este destul de frecventă; studiile de somn, suportul respirator neinvaziv (BiPAP) și tratamentul cu modafinil pot fi eficiente.

DISTROFIA FACIOSCAPULOHUMERALĂ (DFSH)

Distrofia FSH este o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă, cu evoluție lentă, debutul având loc în copilărie sau la adultul tânăr. Slăbiciunea implică mușchii faciali (de obicei, manifestarea inițială), ai centurii scapulare și mușchii proximali ai brațului, determinând atrofia mușchilor biceps, triceps și basculare scapulară. Slăbiciunea mușchilor faciali produce incapacitatea de a zâmbi, a fluiera și de a închide complet ochii, cu pierderea expresivității faciale. Piciorul balant și slăbiciunea la acest nivel favorizează căderea și dificultăți progresive la deplasare.

Investigațiile de laborator evidențiază nivel normal sau ușor crescut al CK și model miopatic la EMG și biopsie musculară. Pacienții prezintă deleții la nivelul cromozomului 4q35. Testarea genetică permite detectarea purtătorilor și diagnosticul prenatal.

TRATAMENT **Distrofia facioscapulohumerală**

- Corecția ortopedică a gleznei este utilă pentru piciorului balant.
- Procedurile de stabilizare scapulară ameliorează bascularea scapulară, dar nu ameliorează funcția.

DISTROFIA OCULOFARINGIANĂ

Distrofia musculară oculofaringiană se caracterizează prin debut în decada a patra, până la a șasea de viață, cu ptoză palpebrală, limitarea mișcărilor extraoculare, paralizie facială și cricofaringiană; reprezintă una dintre tulburările distincte caracterizate prin oftalmoplegie externă progresivă. Disfagia poate pune în pericol viața pacientului. Majoritatea pacienților au origine franco-canadiană sau americano-hispanică. Mutația apare la nivelul proteinei de legare poli-ARN.

MIOPATII INFLAMATORII

Miopatiile inflamatorii reprezintă cel mai comun grup de afecțiuni musculare dobândite și potențial tratabile. Sunt trei forme majore: polimiozita (PM), dermatomiozita (DM) și miozita cu corpi de incluziune (MCI). Slăbiciunea musculară este de obicei progresivă și simetrică; mușchii oculari sunt cruțați, dar slăbiciunea mușchilor faringieni (disfagia) și a mușchilor gâtului este frecventă. În stadiile avansate, pot fi afectați și mușchii respiratori. Miozita cu corpi de incluziune se caracterizează prin implicarea timpurie a cvadricepsului

TABELUL 207-1 CARACTERISTICILE MIOPATIILOR INFLAMATORII

Caracteristică	Polimiozită	Dermatomiozită	Miozita cu corpi de incluziune
Vârsta la debut	> 18 ani	În copilărie și în perioada de adult	> 50 ani
Antecedente familiale	Nu	Nu	Da, în unele cazuri
Manifestări extra-musculare	Da	Da	Da
Afecțiuni asociate			
Boli de țesut conjunctiv	Da[a]	Sclerodermia și boli mixte de țesut conjunctiv (sindroame suprapuse)	Da, în aproximativ 20% dintre cazuri[a]
Boli sistemice autoimune[b]	Frecvent	Rareori	Rareori
Neoplasme	Nu	Da, în aproximativ 15% dintre cazuri	Nu
Infecții virale	Da[c]	Nedemonstrat	Da[c]
Medicamente[d]	Da	Da, rareori	Nu
Infecții bacteriene și parazitare[e]	Da	Nu	Nu

[a] Lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sindrom Sjögren, scleroză sistemică, boli mixte de țesut conjunctiv.

[b] Boala Crohn, vasculite, sarcoidoză, ciroză biliară primitivă, boala celiacă a adultului, boala cronică grefă-contra-gazdă, lupus discoidal, spondilita anchilopoietică, sindromul Behçet, miastenia gravis, acneea fulminantă, dermatita herpetiformă, boala Hashimoto, boli granulomatoase, agamaglobulinemia, gamopatii monoclonale, sindromul hipereozinofilic, boala Lyme, boala Kawasaki, trombocitopenia autoimună, purpura hipergamaglobulinemică, deficiența ereditară de complement, deficiența de IgA.

[c] HIV și HTLV-1 (virusul limfotrofic uman tip I al celulelor T).

[d] Medicamentele includ: penicilamină (dermatomiozită și polimiozită), zidovudină (polimiozită) și triptofan contaminat (tulburare asemănătoare dermatomiozitei). Alte medicamente miotoxice pot cauza miopatie, dar nu inflamatorie (vezi textul pentru detalii).

[e] Miozita parazitară (protozoare, cestode, nematode), tropicală și bacteriană (piomiozita).

(tendință de cădere) și a mușchilor distali; MCI poate avea un pattern asimetric. În PM și DM, progresia se produce în săptămâni sau luni, iar în cazul MCI, evoluția este în mod tipic în ani. În DM, implicarea cutanată se manifestă prin rash heliotrop (colorație violet-albastră) și edem la nivelul pleoapelor superioare, o erupție roșie netedă la nivelul feței și al trunchiului superior sau eritem al articulației degetelor (semnul Gottron). O varietate de cancere se asociază cu DM. Caracteristicile fiecărei afecțiuni sunt redate în Tabelul 207-1.

TRATAMENT **Miopatii inflamatorii**

Tratamentul este eficient adesea pentru PM și DM, dar nu și în cazul MCI.

- Pasul 1: corticosteroizi (prednison, 1 mg/kg corp zilnic, pentru 3-4 săptămâni, apoi doza se scade foarte lent).
- Pasul 2: aproximativ 75% dintre pacienți necesită tratament adițional cu un alt medicament imunosupresiv. Sunt utilizate de obicei azatioprina (până la 2,5-3 mg zilnic, divizate în două doze) sau metotrexatul (7,5 mg săptămânal, doză care se crește treptat până la 25 mg săptămânal).
- Pasul 3: imunoglobuline i.v. (2 g/kg corp, divizat pe 2-5 zile).
- Pasul 4: un trial cu unul dintre următoarele medicamente: rituximab, ciclosporină, ciclofosfamidă sau tacrolimus.

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI ENERGETIC MUSCULAR

Mușchii scheletici utilizează două surse principale de energie: acizi grași și glucoză. Anomaliile în utilizarea glucozei sau a acizilor grași pot fi asociate cu aspecte clinice distincte, care pot varia de la un sindrom dureros acut, ce poate mima polimiozita, până la debilitate musculară cronică progresivă, simulând distrofia musculară. Diagnosticul definitiv necesită adesea studii biochimico-enzimatice ale probei de biopsie musculară. Cu toate acestea, nivelul enzimelor musculare, EMG și biopsia musculară pot fi anormale și pot sugera o tulburare specifică.

Debilitatea musculară progresivă care apare, de obicei, în a treia sau în a patra decadă de viață poate fi cauzată de forma adultă a *deficitului de maltază acidă (boala Pompe)*. Insuficiența respiratorie este adesea prima manifestare; tratamentul de substituție enzimatică poate fi eficient. Slăbiciunea musculară progresivă cu debut după pubertate este cauzată de *deficiența enzimei de deramificare. Tulburările glicolizei*, incluzând *deficiența miofosforilazei* (boala Mc Ardle) sau *deficiența de fosfofructochinază*, se manifestă prin intoleranță la efort cu mialgii. Tulburările metabolismului acizilor grași au manifestări clinice asemănătoare. La adulți, cauza cea mai frecventă este *deficiența de carnitin-palmitoiltransferază*, manifestată prin crampe musculare induse de efort și mioglobinurie; forța musculară este normală între atacuri. Abordările dietetice (mese frecvente și cu puține grăsimi și bogate în carbohidrați sau o dietă bogată în trigliceride cu lanț mediu) nu s-au dovedit benefice.

MIOPATIILE MITOCONDRIALE

Mai corect numite *citopatii mitocondriale*, deoarece sunt afectate mai multe țesuturi, aceste afecțiuni sunt cauzate de defecte ale ADN-ului mitocondrial. Manifestările chimice variază mult: simptomele musculare includ: slăbiciune, oftalmopareză, durere sau rigiditate, sau pot fi absente; vârsta la debut variază de la perioada de sugar până la adult; manifestările clinice asociate sunt: ataxie, encefalopatie, convulsii, episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral și vărsături recurente. Sunt trei grupe de miopatii mitocondriale: oftalmoplegia externă cronică progresivă (CPEO), sindroame mușchi scheletic-sistem nervos central și sindroame miopatice pure simulând distrofia musculară. Caracteristica prezentă la biopsia musculară constă în prezența de „fibre roșii rugoase“, care sunt fibre musculare cu acumulare de mitocondrii anormale. Genetica acestor afecțiuni arată de obicei un pattern maternal al eredității, deoarece genele mitocondriale sunt derivate aproape exclusiv din ovocit.

PARALIZIA PERIODICĂ

Canalopatiile sunt un grup de afecțiuni caracterizate prin afectarea excitabilității membranei musculare. Debutul este de obicei în copilărie sau în adolescență. Atacurile apar în mod tipic după odihnă sau somn, adeseori urmând

TABELUL 207-2 MIOPATII INDUSE DE MEDICAMENTE

Medicament	Reacție toxică majoră
Medicamente hipolipidemiante Derivați de acid fibric Inhibitori ai reductazei HMG-CoA Niacină (acid nicotinic)	Medicamente din toate cele trei clase de hipolipidemiante pot produce un spectru de manifestări toxice: creșterea asimptomatică a nivelului CK serice, mialgii, durere indusă de efort, rabdomioliză și mioglobinurie.
Corticosteroizi	Tratamentul acut cu doze crescute de corticosteroizi poate cauza miopatie tetraplegică acută. Aceste doze crescute de corticosteroizi sunt adesea combinate cu blocante neuromusculare nedepolarizante, dar debilitatea musculară poate apărea și în cazul neasocierii acestor agenți. Tratamentul cronic cu corticosteroizi produce în special slăbiciune proximală.
Blocante neuromusculare nedepolarizante	Miopatia tetraplegică acută poate apărea cu sau fără administrarea concomitentă de corticosteroizi.
Zidovudină	Miopatie mitocondrială cu fibre roșii rugoase.
Abuz de droguri Alcool Amfetamine Cocaină Heroină Fenciclidină Meperidină	Toate medicamentele din această grupă determină degradare musculară extinsă, rabdomioliză și mioglobinurie. Injecțiile locale determină necroză musculară, indurații cutanate și contracturi ale membrelor.
Miopatie toxică autoimună D-Penicilamină	Utilizarea acestui medicament poate cauza polimiozită și miastenia gravis.
Medicamente cationice amfofilice Amiodaronă Clorochină Hidroxiclorochină	Toate medicamentele amfofilice pot determina debilitate musculară proximală nedureroasă, cu vacuole autofage la biopsia musculară.
Medicamente antimicrotubulare Colchicină	Acest medicament produce debilitate musculară proximală nedureroasă, în special în cazul insuficienței renale. Biopsia musculară evidențiază vacuole autofage.

unui efort anterior. Pot fi cauzate de afecțiuni genetice ale canalelor de calciu [paralizia periodică hipokaliemică (hipoKPP)], de sodiu, paralizia periodică hiperkaliemică), de clor sau potasiu.

- Atacurile de hipoKPP se tratează cu clorură de potasiu (de obicei, p.o.); profilaxia cu acetazolamidă (125-1 000 mg pe zi în doze divizate) este de obicei eficientă în hipoKPP tip 1.
- Atacurile de paralizie periodică tireotoxică (de obicei, manifestată la bărbații de origine asiatică) seamănă cu cele din hipoKPP, atacurile se remit prin tratamentul afecțiunii tiroidiene subiacente.

MIOPATIILE ENDOCRINE ȘI METABOLICE

Anomaliile funcției tiroidiene pot cauza o arie largă de afecțiuni musculare. Hipotiroidismul se asociază cu crampe musculare, dureri și rigiditate, debilitate musculară proximală, manifestându-se la o treime dintre pacienți; faza de relaxare a reflexelor de întindere musculară este caracteristic prelungită, iar nivelul CK serice este adesea crescut (mai mult de 10 ori față de normal).

Hipertiroidismul determină slăbiciune și atrofie a musculaturii proximale; ocazional, sunt implicații mușchii bulbari, respiratori și chiar cei esofagieni, cauzând disfagie, disfonie și aspirație. Se pot asocia și alte afecțiuni: hipoKPP, miastenia gravis și miopatia oculară progresivă asociată cu proptoza (oftalmopatia Gravis). Și alte afecțiuni endocrine (hipofizare, paratiroidiene și suprarenaliene), ca și diabetul zaharat pot produce miopatii. Deficiența de vitamina D sau E reprezintă o cauză adițională de debilitate musculară.

MIOPATII INDUSE DE MEDICAMENTE

Medicamentele (incluzând corticosteroizii și medicamentele hipolipidemiante) și toxicele (de exemplu, alcoolul) se pot asocia cu apariția miopatiilor (Tabelul 207-2). În majoritatea cazurilor, debilitatea musculară este simetrică și implică musculatura proximală a centurii membrelor. Simptomele comune sunt: slăbiciune musculară, mialgii și crampe. Un nivel crescut al CK serice este adesea un important indicator al toxicității. Frecvent, diagnosticul depinde de ameliorarea semnelor și a simptomelor odată cu îndepărtarea agentului cauzator.

Pentru mai multe informații, vezi Amato A. A., Brown R. H. Jr.: Muscular Dystrophies and Other Muscle Disease, cap. 387, p. 3487; Dalakas M. C.: Polymiositis, Dermatomyositis, and Inclusion Body Myositis, cap. 388, p. 3509, în HPIM-18.

CAPITOLUL 208
Tulburările psihice

Tulburările mintale au o mare prevalență în practica medicală și se pot prezenta fie ca o tulburare primară, fie ca o stare patologică asociată. Prevalența tulburărilor psihice și a abuzului de substanțe în SUA este de aproximativ 30%, însă doar o treime dintre aceste persoane primesc în prezent tratament.

Tulburările afective, de gândire și comportamentale pot fi cauzate de o tulburare psihică primară [DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual,* ediția a 4-a, Asociația Americană de Psihiatrie), axa I – tulburări psihiatrice majore], de o tulburare de personalitate (DSM-IV, axa II) sau de o tulburare metabolică, intoxicație medicamentoasă, leziuni cerebrale focale, boli convulsive sau afecțiuni neurologice degenerative (DSM-IV, axa III). Orice pacient care prezintă simptome psihice nou apărute trebuie evaluat pentru abuz de substanțe psihoactive și/sau o afecțiune medicală sau neurologică. Medicația psihiatrică este discutată în Capitolul 209. *DSM-IV-PC (Primary Care) Manual* oferă un sinopsis al tulburărilor mintale întâlnite frecvent în practica medicală.

TULBURĂRI PSIHICE MAJORE (AXA I)

TULBURĂRI AFECTIVE MAJORE

Tulburările afective sunt caracterizate de o alterare în reglarea dispoziției, a comportamentului și a afectului; sunt clasificate în: (1) tulburări depresive; (2) tulburări bipolare (depresie plus episoade maniacale sau hipomaniacale) și (3) depresie asociată cu o afecțiune non-psihică, cu abuzul de alcool sau cu alte substanțe (vezi Capitolele 211 și 212).

Depresia majoră

Trăsături clinice. Aproximativ 15% din populația generală suferă un episod depresiv major într-un anume moment al vieții, iar 6-8% dintre pacienții aflați în îngrijire primară îndeplinesc caracteristicile acestei tulburări. Diagnosticul de depresie majoră se pune când cinci (sau mai multe) dintre simptomele următoare au fost prezente pe o perioadă de două săptămâni (și cel puțin unul dintre simptome este #1 sau #2):

1. dispoziție depresivă;
2. scădere marcată a interesului și a plăcerii;
3. modificări ale apetitului și ale greutății;
4. insomnie sau hipersomnie;
5. oboseală sau lipsă de energie;
6. agitație sau inhibiție psihomotorie;
7. sentimentul de lipsă de valoare sau vinovăție excesivă;
8. capacitate scăzută de concentrare sau de a lua decizii;
9. gânduri recurente legate de moarte sau suicid.

Un număr mic de pacienţi cu depresie majoră pot prezenta simptome psihotice (halucinaţii şi delir) cu stare de spirit depresivă. Evenimentele negative din viaţă pot precipita depresia, dar factorii genetici influenţează sensibilitatea faţă de aceste evenimente.

În mod tipic, debutul primului episod depresiv este în perioada de adult tânăr, deşi depresia majoră poate apărea la orice vârstă. În absenţa tratamentului, episoadele se rezolvă spontan, în general în câteva luni până la un an; totuşi, un număr considerabil de pacienţi prezintă depresie cronică continuă sau răspuns parţial la tratament. Jumătate dintre pacienţii care au prezentat un prim episod depresiv vor mai prezenta de-a lungul vieţii episoade depresive. Episoadele netratate sau tratate parţial determină un risc pentru problemele afective ulterioare. La acelaşi individ, natura episoadelor poate fi similară în timp. Antecedentele familiale de tulburări afective sunt frecvente şi tind să predicţioneze o evoluţie recurentă. De asemenea, depresia majoră poate debuta iniţial ca afecţiune bipolară (boală depresivă maniacală).

Sinuciderea. Aproximativ 4-5% dintre pacienţii cu depresie vor comite suicid, cei mai mulţi dintre ei apelând la ajutorul unui medic cu o lună înainte de deces. Medicii trebuie să evalueze întotdeauna riscul de suicid la un pacient cu depresie majoră.

Depresia asociată cu o afecţiune medicală. Teoretic, oricare clasă de medicamente include unii agenţi care induc sau agravează depresia. Medicamentele antihipertensive, agenţii hipocolesterolemianţi şi antiaritmici pot declanşa simptome depresive. Printre antihipertensive, blocantele beta-adrenergice şi, într-o măsură mai mică, blocantele canalelor de calciu determină cel mai frecvent stări depresive. Depresia iatrogenă trebuie luată în considerare şi la pacienţii trataţi cu corticosteroizi, antibiotice, analgezice sistemice, medicamente antiparkinsoniene şi anticonvulsivante.

Dintre pacienţii cardiaci, 20-30% manifestă o tulburare depresivă. Antidepresivele triciclice (ATC) sunt contraindicate la pacienţii cu bloc de ramură, iar trahicardia indusă de ATC constituie o preocupare în plus la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) par să nu inducă modificări ECG sau evenimente cardiace patologice şi, de aceea, sunt medicamente de primă linie pentru pacienţii cu risc de complicaţii legate de ATC. Totuşi, ISRS pot interfera cu metabolismul hepatic al anticoagulantelor, determinând creşterea nivelului sangvin al acestor medicamente.

La pacienţii cu cancer, prevalenţa depresiei este de 25%, dar la pacienţii cu cancer de pancreas sau orofaringe, aceasta este de 40-50%. Caşexia extremă determinată de cancer poate fi interpretată greşit ca depresie. Medicaţia antidepresivă administrată la pacienţii cu cancer îmbunătăţeşte calitatea vieţii, ca şi starea de dispoziţie.

Diabetul zaharat este o altă afecţiune de luat în considerare; severitatea stării depresiei se corelează cu nivelul hiperglicemiei şi cu prezenţa complicaţiilor diabetului. Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO) pot induce hipoglicemie şi creştere în greutate, în timp ce ATC pot determina hiperglicemie şi creşterea apetitului pentru glucide. ISRS, la fel ca IMAO, pot determina o reducere a glicemiei à jeun, dar sunt mai uşor de utilizat; ISRS determină o complianţă mai bună la dietă şi medicaţie.

De asemenea, depresia poate apărea în hipotiroidism sau hipertiroidism, afecţiuni neurologice, la pacienţii HIV-pozitivi şi la cei cu hepatită C cronică (tratamentul cu interferon agravează depresia). Unele afecţiuni cronice de

etiologie incertă, cum sunt sindromul de oboseală cronică și fibromialgia, se asociază puternic cu depresia.

TRATAMENT **Depresia majoră**

- Pacienții cu idei suicidare trebuie tratați de un medic psihiatru și trebuie internați în spital.
- Cei mai mulți pacienți cu depresie majoră unipolară necomplicată (o depresie majoră care nu face parte dintr-o tulburare afectivă ciclică, cum ar fi tulburarea bipolară) pot fi tratați eficient de medicul de familie.
- Intervenția energică și tratamentul eficient par să reducă riscul unor viitoare recăderi.
- Pacienții care nu răspund complet la tratamentul standard trebuie consultați de un medic psihiatru.
- Medicamentele antidepresive reprezintă baza tratamentului, deși asocierea cu psihoterapia îmbunătățește evoluția. Simptomele se ameliorează după 6-8 săptămâni de tratament cu doză terapeutică la 60-70% dintre pacienți.
- În Fig. 208-1 este redat un ghid al tratamentului medical pentru depresie.
- După obținerea remisiunii, tratamentul cu medicamente antidepresive trebuie continuat 6-9 luni. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție după terminarea tratamentului deoarece recăderile sunt frecvente.
- La pacienții care prezintă două sau mai multe episoade de depresie, trebuie avută în vedere menținerea tratamentului pe perioadă nedefinită.
- Terapia electroconvulsivantă este rezervată în general pentru depresia rezistentă la tratamentul medicamentos sau în cazul în care medicamentele antidepresive sunt contraindicate.
- Stimularea magnetică transcraniană (SMT) este recomandată pentru depresia rezistentă la tratamentul medicamentos.
- Stimularea nervului vag (SNV) a fost aprobată pentru tratamentul depresiei rezistente la medicație, dar gradul eficacității este controversat.

Tulburarea bipolară (boala depresivă maniacală)

Manifestări clinice. Este o tulburare afectivă ciclică în care episoade de depresie majoră se intercalează cu episoade de manie sau hipomanie; afectează 1,5% din populație. Cei mai mulți pacienți prezintă un episod maniacal în adolescență sau în perioada de adult tânăr. Tratamentul antidepresiv poate provoca un episod maniacal; pacienții cu episoade de depresie majoră și antecedente de manie sau hipomanie (care pot fi plăcute/euforice sau iritabile/impulsive) și/sau antecedente familiale de afecțiune bipolară nu trebuie tratați cu antidepresive, fiind nevoie de consultul unui medic psihiatru.

În manie sunt caracteristice o stare de dispoziție expansivă, grandioasă, iritabilitate, accese de furie și impulsivitate. Simptomele specifice includ: (1) pacientul este neobișnuit de vorbăreț; (2) fuga de idei sau sentimentul subiectiv de gânduri care aleargă; (3) încredere în sine exagerată; (4) nevoia scăzută de somn (care este frecvent prima manifestare a unui episod maniacal incipient); (5) creșterea activității cu scop sau agitație psihomotorie; (6) distractibilitate; (7) implicare exagerată în activități cu risc (de exemplu, cumpărături

Algoritm de abordare medicală pentru tulburarea depresivă majoră

Se determină dacă există istoric de răspuns bun la tratamentul unui pacient sau la o rudă de gradul I; dacă există, se ia în considerație tratamentul cu acest agent dacă este compatibil cu considerațiile de la pasul 2.

↓

Se evaluează caracteristicile pacientului și se alege medicația; se evaluează starea de sănătate, profilul efectelor secundare, confortul, costul, preferințele pacientului, riscul de interacțiuni medicamentoase, potențialul suicidal și istoricul complianței la medicație.

↓

Se începe un nou tratament cu 1/3 până la 1/2 din doză dacă medicamentul este un ATC, bupropionă, venlafaxină sau mirtazapină, sau doză întreagă, dacă este tolerată, în cazul în care medicamentul este un ISRS.

↓

Dacă apar efecte secundare, se evaluează posibilitatea toleranței; se ia în considerare scăderea temporară a dozei sau un tratament adjuvant.

↓

Dacă efectele secundare inacceptabile persistă, se scade doza în timp de o săptămână și se începe un nou studiu; se iau în considerare potențialele interacțiuni ale medicamentelor alese.

↓

Se evaluează răspunsul după 6 săptămâni cu doza întreagă; dacă răspunsul este inadecvat, se crește doza treptat dacă este tolerată.

↓

Dacă răspunsul este inadecvat după doza maximă, se ia în considerare scăderea și schimbarea cu un nou medicament versus tratament adjuvant; dacă medicamentul este un ATC, se stabilește nivelul plasmatic pentru a ghida tratamentul ulterior.

FIGURA 208-1 Ghid pentru abordarea medicală a tulburării depresive majore. ISRS, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; ATC, antidepresiv triciclic.

nerestricționate, indiscreții sexuale). Pacienții cu manie severă pot deveni psihotici. Hipomania se caracterizează prin simptome maniacale atenuate și adeseori este subdiagnosticată așa cum se întâmplă în „episoadele mixte", în care simptomele depresive și maniacale sau hipomaniacale coexistă simultan.

Un episod de manie sau depresie netratat durează în mod tipic câteva săptămâni, dar poate dura și 8-12 luni. Variantele de tulburare bipolară includ cicluri rapide și ultrarapide (episoade maniacale și depresive care apar în cicluri de săptămâni, zile sau ore). La mulți pacienți, în special femei, medicamentele antidepresive declanșează cicluri rapide și agravează evoluția bolii. Pacienții cu tulburare bipolară prezintă risc de abuz de substanțe, în special de alcool, și de consecințe medicale ale comportamentului sexual riscant (STD – *risky sexual behavior*). Tulburarea bipolară are o componentă genetică importantă; rata de concordanță pentru gemenii monozigoți este de 80%.

TRATAMENT Tulburarea bipolară

- Tulburarea bipolară este o afecţiune cronică, gravă, care necesită monitorizare pe toată viaţa de un medic psihiatru.
- Frecvent, pacientul cu tulburare bipolară trebuie spitalizat pentru a reduce stimularea produsă de mediu şi pentru a proteja pacientul şi persoanele din anturajul acestuia de consecinţele comportamentului său.
- Natura recurentă a tulburării bipolare impune tratament de întreţinere.
- Stabilizatorii stării de dispoziţie (litiu, acid valproic, medicamente antipsihotice de generaţia a doua, carbamazepina, lamotrigina) sunt eficiente pentru rezoluţia episoadelor acute şi pentru prevenţia episoadelor viitoare.

SCHIZOFRENIA ŞI ALTE BOLI PSIHOTICE

Schizofrenia

Manifestări clinice Schizofrenia apare la 0,85% dintre indivizi în toată lumea; prevalenţa pe durata unei vieţi este de aproximativ 1-1,5%. Schizofrenia se caracterizează prin perturbări ale limbajului, ale percepţiei, ale gândirii, ale activităţii sociale, ale afectului şi ale voinţei. Sindromul se instalează de obicei în adolescenţa târzie, adeseori după o evoluţie premorbidă insidioasă a unor dificultăţi psihosociale subtile. Caracteristicile psihotice de bază durează ≥ 6 luni şi includ simptome pozitive (cum sunt dezorganizarea conceptuală, delir sau halucinaţii) şi negative (pierderea unei funcţii, anhedonia, răceala emoţională, tulburarea capacităţii de concentrare şi scăderea implicării sociale). Simptomele negative predomină la o treime dintre pacienţii schizofrenici şi sunt asociate cu o evoluţie nefavorabilă pe termen lung şi un răspuns inadecvat la tratamentul medicamentos.

Prognosticul nu depinde de severitatea simptomelor, ci de răspunsul la medicaţia antipsihotică. Ocazional, se poate constata o remisiune permanentă fără apariţia de recurenţe. Aproximativ 10% dintre pacienţii schizofrenici comit suicid. Abuzul de substanţe asociat este frecvent.

TRATAMENT Schizofrenia

- Spitalizarea este necesară pentru pacienţii cu psihoză acută care pot fi periculoşi pentru ei înşişi şi pentru cei din jur.
- Medicaţia antipsihotică convenţională este eficientă în cazul halucinaţiilor, al delirului şi al tulburărilor de gândire.
- Noile medicamente antipsihotice – clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona şi aripiprazolul – sunt utile la pacienţii care nu răspund la neurolepticele convenţionale şi, de asemenea, pot fi mai eficiente pentru simptomele negative şi cognitive.
- Tratamentul medicamentos este insuficient, fiind necesare eforturi educaţionale direcţionate către familie şi resurse comunitare relevante pentru a menţine stabilitatea şi a optimiza rezultatele.

Alte boli psihotice

Acestea includ: *tulburarea schizoafectivă* (când simptomele de schizofrenie se intercalează cu episoade de tulburare afectivă majoră) şi *tulburarea schizofreniformă* (pacienţii prezintă simptome asemănătoare schizofreniei, dar cu durată mai scurtă).

TULBURĂRI ANXIOASE

Tulburările anxioase se caracterizează prin anxietate severă, persistentă sau senzaţie de spaimă şi presimţiri negre; sunt cel mai frecvente afecţiuni psihice în comunitatea generală; sunt prezente la 15-20% dintre pacienţii internaţi în clinici medicale.

Tulburarea de panică

Apare la 1-3% dintre indivizi; poate apărea agregarea familială. Debutul este, de obicei, în adolescenţa târzie sau în perioada de adult tânăr. Prezentarea iniţială este aproape întotdeauna la un medic nepsihiatru, de obicei, la camera de gardă, ca un posibil infarct miocardic sau o problemă respiratorie gravă. Adeseori, boala nu este recunoscută iniţial sau este greşit diagnosticată. Trei sferturi dintre pacienţii cu tulburare de panică vor îndeplini şi criteriul de depresie majoră într-un moment dat al evoluţiei bolii.

Manifestări clinice. Se caracterizează prin prezenţa de episoade de frică intensă, bruşte, neaşteptate, asociate cu o varietate de simptome somatice. Atacurile ating, de obicei, un maxim în 10 minute, apoi se ameliorează spontan într-o manieră neaşteptată. Criteriile de diagnostic pentru tulburarea de panică includ: atacuri recente de panică şi cel puţin o lună de stare de teamă sau îngrijorare despre aceste atacuri sau o schimbare de comportament legată de acestea. Atacurile de panică trebuie să fie însoţite de cel puţin patru dintre următoarele simptome: palpitaţii, transpiraţii, tremurături, dispnee, senzaţie de sufocare, dureri toracice, greaţă, tulburări gastrointestinale, ameţeli sau sincopă, senzaţia de ireal sau de depersonalizare, teama de pierdere a controlului, teama de moarte, parestezii, frisoane sau bufeuri.

Dacă afecţiunea nu este recunoscută şi nu este tratată, pacientul va prezenta o morbiditate semnificativă: îi este frică să părăsească locuinţa şi poate dezvolta anxietate anticipatorie, agorafobie şi alte fobii; mulţi dintre ei vor reveni la automedicaţie cu benzodiazepine şi alcool.

Tulburarea de panică trebuie diferenţiată de afecţiunile cardiovasculare şi respiratorii. Afecţiunile care mimează sau agravează atacurile de panică includ: hipotiroidismul, feocromocitomul, hipoglicemia, ingestia de droguri (amfetamine, cocaină, cofeină, simpatomimetice, decongestionante nazale) şi sevrajul (alcool, barbiturice, opiacee, tranchilizante minore).

TRATAMENT — **Tulburarea de panică**

- Fundamentul terapiei medicamentoase este medicaţia antidepresivă.
- ISRS sunt eficiente la majoritatea pacienţilor cu tulburări de panică şi nu au reacţiile secundare ale ATC.
- Benzodiazepinele se pot utiliza pe perioade scurte în timp ce se aşteaptă instalarea efectului antidepresivelor.
- Tratamentul psihoterapeutic instituit timpuriu şi educaţia folosite în controlul simptomelor cresc eficacitatea tratamentului farmacologic.
- Psihoterapia (identificarea şi stoparea atacurilor de panică prin tehnici de relaxare şi respiraţie) este eficientă în tulburarea de panică.

Tulburarea anxioasă generalizată

Se caracterizează print-o stare de anxietate persistentă, cronică; apare la 5-6% din populaţie.

Manifestări clinice Pacientul prezintă o stare de îngrijorare persistentă, excesivă şi/sau lipsită de suport real, asociată cu tensiune musculară, putere de concentrare scăzută, stimulare vegetativă, agitaţie şi insomnie. Pacientul se îngrijorează excesiv asupra unor probleme minore, cu efecte perturbatoare asupra vieţii lui; spre deosebire de tulburarea de panică, simptome ca dispneea, palpitaţiile şi tahicardia sunt rare. Depresia secundară este comună, ca şi fobia socială şi abuzul de droguri.

TRATAMENT **Tulburarea anxioasă generalizată**

- Combinaţia între tratamentul farmacologic şi psihoterapie este cea mai eficientă, dar ameliorarea completă a simptomelor este rară.
- Benzodiazepinele reprezintă tratamentul iniţial de elecţie în cazul anxietăţii generalizate, suficient de grave şi acute pentru a justifica tratamentul medicamentos; medicul trebuie să aibă în vedere dependenţa fizică şi psihică dată de benzodiazepine.
- Un subgrup de pacienţi răspund la buspironă, un anxiolitic nonbenzodiazepinic.
- De asemenea, unele ISRS sunt eficiente la doze comparabile cu eficacitatea lor în depresia majoră.
- Anticonvulsivantele cu proprietăţi GABA-ergice (gabapentin, oxcarbazepin, tiagabin, pregabalin, divalproex) pot fi, de asemenea, eficiente în tulburarea anxioasă generalizată.

Tulburarea obsesiv-compulsivă

Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) este o afecţiune severă, prezentă la 2-3% din populaţie şi caracterizată orin obsesii recurente (idei intruzive persistente) şi compulsii (comportamente repetitive) care afectează viaţa de zi cu zi a pacientului. Adesea, pacienţii se simt stânjeniţi de simptomele lor; pentru a diagnostica această afecţiune medicul trebuie să pună întrebări specifice, legate de comportamentul şi gândurile recurente ale pacientului.

Manifestări clinice Gândurile obsesive şi comportamentele compulsive includ: teama de contaminare sau de germeni, spălarea frecventă a mâinilor, numărătoarea şi necesitatea de a verifica, de exemplu dacă uşa este închisă.

Debutul are loc de obicei în adolescenţă (debutul în copilărie nu este rar); este mai frecventă la bărbaţi şi la copilul născut primul. Afecţiunile asociate sunt frecvente, cele mai comune fiind depresia, alte tulburări anxioase, tulburări de alimentaţie şi ticurile. Evoluţia TOC este de obicei episodică, cu perioade de remisie incomplete; în unele cazuri, apare o deteriorare constantă a funcţiilor psihice.

TRATAMENT **Tulburarea obsesiv-compulsivă**

- Clomipramina şi ISRS (fluoxetină, fluvoxamină, sertralină) sunt eficiente, dar numai 50-60% dintre pacienţi prezintă o ameliorare adecvată doar cu tratament medicamentos.
- Combinaţia între terapia medicamentoasă şi psihoterapia cognitiv-comportamentală este mult mai eficientă pentru majoritatea pacienţilor.

Tulburarea de stres posttraumatică (TSPT)

TSPT apare la persoanele expuse la o traumă extremă care amenință viața. Dacă reacția apare în scurt timp după expunere, se numește *tulburare de stres acută*, dar, dacă este întârziată și recurentă, se pune diagnosticul de TSPT. Factorii predispozanți includ: antecedente personale psihiatrice și o personalitate nevrotică și extrovertită.

Manifestări clinice Pacientul prezintă simptome asociate de detașare și pierdere a răspunsului emoțional; se simte depersonalizat și incapabil să-și amintească aspecte specifice ale traumei, deși aceasta este retrăită prin intruziuni în gânduri, vise sau prin flashback-uri. Abuzul de substanțe asociat, ca și alte tulburări anxioase și afective sunt frecvente. Această afecțiune este extrem de debilitantă; majoritatea pacienților necesită consult psihiatric.

TRATAMENT **Tulburarea de stres posttraumatică**

- ATC, fenelzina și ISRS sunt eficiente.
- Trazodonul este frecvent utilizat seara, la culcare, pentru ameliorarea insomniei.
- Strategiile psihoterapeutice sunt folosite pentru a ajuta pacientul să depășească comportamentul de evitare și să-și stăpânească teama de recurență a traumei.

Tulburările fobice

Manifestări clinice Caracteristica principală a tulburărilor fobice este teama persistentă și irațională față de diferite obiecte, activități sau situații, cu evitarea ulterioară a stimulului fobic. Diagnosticul se pune doar atunci când comportamentul de evitare interferează cu viața de zi cu zi a pacientului. Tulburările fobice apar la aproximativ 10% din populație. Cel mai des întâlnite sunt frica de spații închise (claustrofobia), frica față de sânge și de înălțime. Fobia socială este caracterizată de o teamă specifică față de situațiile sociale sau de concurs în care pacientul este supus atenției unor personae necunoscute sau examinării și evaluării posibile de către alte personae (de exemplu, necesitatea de a conversa la o petrecere, de a utiliza o toaletă publică sau de a face cunoștință cu necunoscuți).

TRATAMENT **Tulburările fobice**

- Tratamentul pentru agorafobie este același ca pentru tulburarea de panică.
- Beta-blocantele (de exemplu, propranololul, 20-40 mg p.o. cu două ore înainte de eveniment) sunt eficiente în tratamentul „anxietății de performanță".
- ISRS sunt foarte eficiente în tratarea fobiilor sociale. Fobiile simple și cele sociale răspund bine la psihoterapia comportamentală țintită.

Tulburări somatoforme

Manifestări clinice

Pacienții prezintă multiple acuze somatice care nu pot fi explicate prin prezența unei afecțiuni medicale cunoscute sau prin efectele unor substanțe; sunt întâlnite frecvent în practica medical primară (prevalență de 5%). În *tulburarea de somatizare*, pacientul prezintă multiple simptome fizice care țin de

diferite sisteme de organe. Debutul apare înaintea vârstei de 30 de ani, iar tulburarea este persistentă; pacientul cu tulburare de somatizare poate fi impulsiv și revendicativ. În *tulburarea de conversiune*, simptomele se concentrează pe deficiențe ale funcției motorii voluntare sau ale celei senzoriale. În *hipocondrie*, pacientul este convins că are o afecțiune medicală gravă, în pofida asigurării medicului și a evaluării medicale adecvate. Ca și în tulburarea de somatizare, pacienții au un istoric de relații proaste cu medicii, susținând că nu au fost evaluați corect. Hipocondria poate fi incapacitantă și este persistentă, cu simptomatologie oscilantă. În *boala factice*, pacienții produc în mod voluntar și conștient simptome fizice; rolul în sine de bolnav este recompensator. *Sindromul Munchausen* se referă la indivizi cu boală factică cronică, severă sau dramatică. O varietate de semne, simptome și boli au fost simulate în tulburările factice, cele mai frecvente fiind diareea cronică, febra de origine necunoscută, sângerarea intestinală, hematuria, convulsiile, hipoglicemia. În cazul simulării, fabricarea simptomelor derivă din dorința de a obține unele recompense externe (de exemplu, narcotice sau despăgubiri pentru invaliditate).

TRATAMENT **Tulburările somatoforme**

- Pacienții cu tulburări de somatizare sunt frecvent supuși la numeroase teste-diagnostic și intervenții chirurgicale exploratorii în încercarea de a afla care este adevărata lor boală. O astfel de abordare este sortită eșecului.
- Un tratament încununat cu succes constă în modificarea comportamentului, accesul la medic fiind astfel stabilit încât să ofere un nivel de suport consistent, susținut și predictibil ce se bazează mai puțin pe gravitatea bolii pe care o prezintă pacientul.
- Vizitele la medic sunt scurte, suportive și structurate, și nu trebuie asociate cu un demers diagnostic sau terapeutic din partea medicului.
- Unii pacienți pot beneficia de tratament antidepresiv.
- Consultul unui medic psihiatru este esențial.

TULBURĂRILE DE PERSONALITATE (AXA II)

Tulburările de personalitate sunt tipare caracterizate de gândire, simțire și comportament impersonal care sunt relativ inflexibile și produc tulburări funcționale semnificative sau suferințe subiective individului. Persoanele cu tulburări de personalitate sunt adesepri privite ca „pacienți dificili".

DSM-IV descrie trei categorii majore de tulburări de personalitate; de obicei, pacienții prezintă o combinație de manifestări clinice.

CATEGORIA A

Include indivizi ciudați și excentrici, care mențin o distanță emoțională față de ceilalți. Personalitatea *paranoidă* se manifestă prin neîncredere și suspiciune față de ceilalți. Pacienții cu personalitate *schizoidă* sunt izolați, reci și indiferenți, în timp ce pacienții cu personalitate *schizotipală* sunt excentrici și superstițioși, au convingeri magice și experiențe senzoriale neobișnuite.

CATEGORIA B

Include indivizi cu comportament impulsiv, excesiv de emoțional și dezordonat. Personalitatea *borderline* este impulsivă și manipulativă, cu stare de spirit intens fluctuantă și nepredictibilă, și relații interpersonale instabile, teamă

de abandon şi, ocazional, episoade de furie. Pacientul cu personalitate *histrionică* este dramatic, angajat, seducător şi caută atenţie. Pacientul cu personalitate *narcisistă* este concentrat pe el însuşi şi are un simţ exagerat de autoimportanţă combinat cu tendinţa de a-i înjosi sau devaloriza pe ceilalţi, în timp ce pacienţii cu tulburare de personalitate *antisocială* se folosesc de alţii pentru a-şi atinge scopurile şi se angajează cu comportamente manipulatoare şi de exploatare fără a manifesta remuşcări.

CATEGORIA C

Cuprinde indivizi cu personalităţi caracterizate de anxietate şi teamă. Pacienţii cu personalitate *dependentă* au teamă de separare, încearcă să-i facă pe ceilalţi să-şi asume responsabilităţi şi au simt nevoia de ataşament şi ocrotire. Pacienţii cu tulburări de personalitate *compulsivă* sunt meticuloşi şi perfecţionişti, dar şi inflexibili şi nedecişi. Pacienţii cu personalitate *evitantă* sunt anxioşi în ceea ce priveşte contactul social şi au dificultăţi în asumarea responsabilităţii pentru izolarea lor.

Pentru mai multe informaţii, vezi Reus V. I.: Mental Disorders, cap. 391, pag. 3529, în HPIM-18.

CAPITOLUL 209
Medicamente utilizate în psihiatrie

La adulţi sunt folosite frecvent patru clase majore de medicamente: (1) antidepresive, (2) anxiolitice, (3) antipsihotice şi (4) agenţi de stabilizare a stării de dispoziţie. Medicii (cu excepţia psihiatrilor) trebuie să fie familiarizaţi cu unul sau două medicamente din primele trei clase, astfel încât indicaţiile, dozele, eficacitatea, efectele secundare potenţiale şi interacţiunile cu alte medicamente să fie bine cunoscute.

PRINCIPII GENERALE DE UTILIZARE

1. Cele mai multe eşecuri ale tratamentului sunt cauzate de subdozare şi nerăbdare în obţinerea rezultatelor. Pentru ca medicamentul administrat să fie eficient, acesta trebuie administrat în doză corectă pentru o perioadă de timp adecvată. În cazul antidepresivelor, al antipsihoticelor şi al stabilizatorilor de dispoziţie, efectul complet se poate instala în săptămâni sau luni.
2. Un istoric de răspuns la un medicament indică de obicei că acest răspuns va apărea şi la o administrare ulterioară a acestuia. Este util, de asemenea, un istoric familial de răspuns pozitiv la medicaţie.
3. Pacienţii care nu răspund la un medicament vor răspunde adesea la un altul din aceeaşi clasă; se poate încerca un alt medicament care are mecanism diferit de acţiune sau o altă structură chimică. Dacă tratamentul eşuează, ar trebui consultat medicul psihiatru; la fel trebuie procedat şi în cazul pacienţilor cu simptome psihotice sau al celor care necesită tratament cu stabilizatori ai stării de dispoziţie.
4. Trebuie evitată administrarea concomitentă a mai multor medicamente; pacientul care nu răspunde la monoterapia standard trebuie consultat de un medic psihiatru.

5. Farmacocinetica poate fi modificată în cazul pacienţilor vârstnici, cu volume mici de distribuţie, cu funcţia renală şi cea hepatică reduse, cu perioadă de semieliminare mai lungă şi cu potenţial crescut de toxicitate SNC. Regula în cazul pacienţilor vârstnici este „începe cu puţin şi continuă lent".
6. Niciodată administrarea medicamentului nu se întrerupe brusc, în special în cazul antidepresivelor şi al anxioliticelor. În general, doza se scade lent, medicamentul oprindu-se în 2-4 săptămâni.
7. Verificaţi posibilele efecte secundare de fiecare dată când medicamentul este prescris, informaţi pacientul şi membrii familiei despre efectele secundare şi despre faptul că trebuie să aibă răbdare în aşteptarea răspunsului terapeutic.

MEDICAMENTELE ANTIDEPRESIVE (AD)

Se grupează în funcţie de acţiunile asupra sistemelor monoaminergice din SNC (Tabelul 209-1). Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) au efecte predominante asupra neurotransmiterii serotoninergice, reflectându-se de asemenea în profilul efectelor secundare. ATC (antidepresivele triciclice) influenţează neutransmiterea noradrenergică şi, într-o măsură mai mică, serotoninergică, dar au şi efecte anticolinergice şi antihistaminice. Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina şi mirtazapina au efecte mixte noradrenergice şi serotoninergice. Bupropionul este un antidepresiv nou care îmbunătăţeşte funcţia noradrenergică. Trazodona, nefazodona şi amoxapina au efecte mixte asupra receptorilor serotoninei şi a altor sisteme de neurotransmiţători. IMAO inhibă monoaminoxidaza, enzima principală responsabilă de degradarea monoaminelor în spaţiul sinaptic.

AD sunt eficiente în depresia majoră, în special când sunt prezente semne şi simptome vegetative. În pofida utilizării pe scară largă a ISRS, nu există dovezi convingătoare care să arate că acestea sunt mai eficiente decât ATC, deşi profilul lor de siguranţă în caz de supradoză este mai favorabil decât cel al ATC. De asemenea, AD se utilizează în tratamentul tulburării de panică, în tulburarea de stres posttraumatică, în sindroamele de durere cronică şi în tulburările de anxietate generalizată. Clomipramina (în ATC) şi ISRS se folosesc în tratamentul tulburării obsesiv-compulsive.

Toate AD-urile necesită cel puţin două săptămâni de administrare în doză terapeutică pentru a se putea observa ameliorarea simptomelor. De asemenea, toate AD-urile pot declanşa un episod maniacal sau cicluri rapide când se administrează unui pacient cu tulburare bipolară. IMAO nu trebuie administrate concomitent cu alte AD-uri sau cu narcotice, deoarece pot apărea reacţii fatale. „Sindroamele de sevraj", constând de obicei în stare generală de rău, pot apărea când administrarea de AD este stopată brusc.

ANXIOLITICELE

Benzodiazepinele se ataşează de receptorii acidului gama-aminobutiric şi pot prezenta toleranţă încrucişată la alcool şi barbiturice. Benzodiazepinele prezintă patru proprietăţi clinice: (1) sedative, (2) anxiolitice, (3) relaxante ale musculaturii scheletice şi (4) antiepileptice. Fiecare medicament este diferit din punct de vedere al potenţei, al debutului acţiunii, al duratei acţiunii (legată de timpul de înjumătăţire şi de prezenţa metaboliţilor activi) şi al metabolismului (Tabel 209-2). Benzodiazepinele au efecte cumulative cu alcoolul; la fel ca alcoolul, pot determina rezistenţă şi dependenţă fiziologică, cu sindrom de sevraj grav (tremurături, convulsii, delir şi hiperactivitate vegetativă) dacă sunt oprite brusc, în special în cazul celor cu timp de înjumătăţire scurt.

TABELUL 209-1 MEDICAMENTE ANTIDEPRESIVE

Denumire	Doza zilnică uzuală, mg	Efecte secundare	Observații
ISRS			
Fluoxetină (Prozac)	10-80	Cefalee, greață și alte efecte GI, nervozitate, insomnia, disfuncție sexuală; pot afecta nivelul plasmatic al altor medicamente (cu excepția sertralinei); akatisia este rară	Se administrează o singură dată pe zi, de obicei dimineața; fluoxetina are un timp de înjumătățire lung; nu trebuie asociate cu IMAO
Sertralină (Zoloft)	50-200		
Paroxetină (Paxil)	20-60		
Fluvoxamină (Luvox)	100-300		
Citalopram (Celexal)	20-60		
Escitalopram (Lexapro)	10-30		
ATC			
Amitriptilină (Elavil)	150-300	Efecte anticolinergice (gură uscată, tahicardie, constipație, retenție urinară, vedere încețoșată), transpirații, tremor, hipotensiune posturală, întârzierea conducerii cardiace, sedare, câștig în greutate	Se administrează o singură dată pe zi, de obicei seara; nivelurile sangvine ale celor mai multe ATC disponibile; pot fi letale în O.D. > (doza letală = 2 g); nortriptilina este cel mai bine tolerată, în special de vârstnici
Nortriptilină (Pamelor)	50-200		
Imipramine (Tofranil)	150-300		
Desipramină (Norpramin)	150-300		
Doxepină (Sinequan)	150-300		
Clomipramine (Anafranil)	150-300		
Combinație de norepinefrină/inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și blocante ale receptorilor			
Venlafaxină (Effexor)	75-375	Greață, amețeli, gură uscată, cefalee, creșterea tensiunii arteriale, anxietate și insomnie	Se administrează de 2 sau 3 ori pe zi (eliberare extinsă) potențial mai scăzut de interacțiune cu alte medicamente in comparație cu ISRS; nu se asociază cu IMAO

Desvenlafaxină (Pristiq)	50-400	Greață, amețeli, insomnie	Metabolitul principal al venlafaxinei. Eficacitatea nu crește dacă se mărește doza
Duloxetină (Cymbalta)	40-60	Greață, amețeli, cefalee, insomnie, constipație	Poate fi utilă în tratamentul durerii neuropatice și al incontinenței de stres
Mirtazapină (Remeron)	15-45	Somnolență; câștig în greutate; rareori, neutropenie	O singură doză pe zi
Medicamente cu acțiune mixtă			
Bupropion (Wellbutrin)	250-450	Stare de nervozitate, înroșirea feței, convulsii la pacienții cu risc, anorexie, tahicardie, psihoză	Se administrează de trei ori pe zi, dar există și variante cu eliberare susținută; are efecte sexuale secundare mai puține față de ATC sau ISRS; se poate folosi la adulții cu tulburare cu deficit de atenție
Trazodon (Desyrel)	200-600	Sedare, gură uscată, iritabilitate ventriculară, hipotensiune posturală, rareori priapism	În doze scăzute, este util pentru inducerea somnului datorită efectelor sedative, fără a avea efecte secundare anticolinergice
Nefazodon (Serzone)	300-600	Sedare, cefalee, gură uscată, greață, constipație	Nu se mai comercializează în SUA și în alte câteva țări din cauza riscului de insuficiență hepatică
Amoxapină (Asendin)	200-600	Disfuncție sexuală	Letală în caz de supradozare; poate determina efecte extrapiramidale
IMAO			
Fenelzină (Nardil)	45-90	Insomnie, hipotensiune arterială, lipsa orgasmului, câștig în greutate, criză hipertensivă, reacție toxică in asociere cu ISRS, efecte narcotice	Sunt mai eficiente la pacienții cu manifestări atipice de depresie sau refractari la tratamentul antidepresiv
Tranilcipromină (Parnate)	20-50		
Isocarboxazid (Marplan)	20-60		
Selegilină transdermică (Emsam)	6-12	Reacție cutanată locală, hipertensiune arterială	La doza de 6 mg nu se impugn restricții de dietă

Abrevieri: ATC, antidepresive triciclice; IMAO, inhibitori de monoaminoxidază; ISRS; inhibitori specifici ai recaptării serotoninei.

TABELUL 209-2 MEDICAMENTE ANXIOLITICE

Denumire	Dozăp.o. echivalentă, mg	Debutul acțiunii	Timp de înjumătățire, oră	Observații
Benzodiazepine				
Diazepam (Valium)	5	Rapid	20-70	Metaboliți activi; suficient de sedativ
Flurazepam (Damane)	15	Rapid	30-100	Flurazepamul este un promedicament; metaboliții sunt activi; suficient de sedativ
Triazolam (Halcion)	0,25	Intermediar	1,5-5	Nu are metaboliți activi; poate induce confuzie și delir, în special la pacienții vârstnici
Lorazepam (Ativan)	1	Intermediar	10-20	Nu are metaboliți activi; conjugare hepatică directă a glucuronidului; este suficient de sedativ
Alprazolam (Xanax)	0,5	Intermediar	12-15	Metaboliți activi; nu este suficient de sedativ; poate avea activitate specifică antidepresivă și antipanică; toleranța și dependența apar ușor
Clordiazepoxid (Librium)	10	Intermediar	5-30	Metaboliți activi;efect sedativ moderat
Oxazepam (Serax)	15	Lent	5-15	Nu are metaboliți activi; conjugare hepatică directă a glucuronidului; nu are efect sedativ prea intens
Temazepam (Restoril)	15	Lent	9-12	Nu are metaboliți activi; efect sedativ moderat
Clonazepam (Klonopin)	0,5	Lent	18-50	Nu are metaboliți activi; efect sedativ moderat
Nonbenzodiazepine				
Buspironă (BuSpar)	7,5	2 săptămâni	2-3	Metaboliți activi; se administrează de trei ori pe zi – doza zilnică uzuală: 10-20 mg x 3/zi; nu are efect sedativ; nu are efecte cumulative cu alcoolul; utilă în controlul agitației la pacienții cu demență sau traumatisme cerebrale

Buspirona este un anxiolitic nonbenzodiazepinic care nu produce sedare, nu determină rezistență încrucișată cu alcoolul și nu induce toleranță sau dependență. Pentru a se obține efecte complete, trebuie administrat cel puțin 2 săptămâni, în doză terapeutică.

MEDICAȚIA ANTIPSIHOLITICĂ

Aceasta include neurolepticele de generația întâi (tipic), care acționează prin blocarea receptorilor D_2 ai dopaminei, și de generația a doua (atipic), care acționează asupra dopaminei, a serotoninei și a altor neurotransmițători. Unele efecte antipsihotice pot apărea în câteva ore sau zile de la inițierea tratamentului, dar pentru instalarea efectelor complete, doza zilnică terapeutică trebuie administrată de la 6 săptămâni până la câteva luni.

ANTIPSIHOTICE DE GENERAȚIA ÎNTÂI

Se clasifică în neuroleptice cu potență mare, medie și scăzută (Tabel 209-3). Cele cu potență mare au efect sedativ mai scăzut, nu au aproape niciodată efecte secundare anticolinergice și prezintă o tendință de a induce efecte secundare extrapiramidale. Aceste efecte extrapiramidale se instalează în câteva ore până la câteva săptămâni de la începerea tratamentului și includ: distonie acută, akatisie și pseudoparkinsonism. Simptomele extrapiramidale răspund bine la trihexifenidil, 2 mg de două ori pe zi, sau benztropin mesilat, 1-2 mg de două ori pe zi. Akatisia poate răspunde la beta-blocante. Neurolepticele cu potență scăzută au efect sedativ crescut, pot cauza hipotensiune ortostatică, au efecte anticolinergice și induc rareori efecte extrapiramidale.

Până la 20% dintre pacienții tratați cu antipsihotice convenționale mai mult de 12 luni dezvoltă diskinezie tardivă (probabil din cauza hipersensibilității receptorilor pentru dopamină), mișcări involuntare anormale observate cel mai frecvent la nivelul feței și al extremităților distale. Tratamentul include oprirea treptată a neurolepticului, eventual înlocuirea cu un alt neuroleptic; agenții anticolinergici pot agrava afecțiunea.

Rareori, pacienții care primesc tratament cu neuroleptice prezintă un sindrom neuroleptic malign (SNM), o complicație gravă cu o rată de mortalitate > 25%; se caracterizează prin: hiperpirexie, hiperactivitate vegetativă, rigiditate musculară, obnubilare și agitație, care se asociază cu leucocitoză, creșterea nivelului creatin-fosfokinazei și mioglobinurie. Tratamentul implică oprirea imediată a neurolepticului, îngrijire suportivă și administrarea de dantrolen și bromocriptină.

ANTIPSIHOTICE DE GENERAȚIA A DOUA

Este o nouă clasă de medicamente care a devenit prima linie de tratament (Tabel 209-3); sunt eficiente în tratamentul pacienților rezistenți la terapie, nu induc efecte extrapiramidale sau dischinezie tardivă și par să aibă proprietăți în mod unic benefice asupra simptomelor negative și a disfuncției cognitive. Principala problemă este câștigul în greutate (mai proeminent în cazul clozapinei și al olanzapinei; poate induce diabetul zaharat). Studiul CATIE, un studiu larg asupra antipsihoticelor în „lumea reală“, a demonstrat o rată înaltă de abandon al tuturor medicamentelor pe o perioadă de 18 luni. Olanzapina a fost puțin mai eficientă față de alți agenți, dar cu o rată de abandon înaltă din cauza efectelor secundare.

AGENȚII STABILIZATORI AI STĂRII DE DISPOZIȚIE

În prezent, se folosesc patru agenți stabilizatori ai stării de dispoziție: litiul, acidul valproic, carbamazepina/oxcarbazepina și lamotrigina ((Tabelul 209-4). Litiul este standardul de aur și cel mai bine studiat, și împreună cu acidul

TABELUL 209-3 MEDICAMENTE ANTIPSIHOTICE

Denumire	Doza zilnică uzuală p.o., mg	Efecte secundare	Sedare	Observații
Antipsihotice de generația întâi				
Cu potență scăzută				
Clorpromazină (Thorazine)	100-1 000	Efecte anticolinergice, ortostază, fotosensibilitate, colestază, prelungirea intervalului QT	+++	Efectele extrapiramidale nu sunt proeminente; poate cauza delir anticolinergic la pacienții vârstnici
Tioridazină (Mellaril)	100-600			
Cu potență medie				
Trifluoperazină (Stelazine)	2-50	Puține efecte secundare anticolinergice	++	Tolerate bine de majoritatea pacienților
Perfenazină (Trilafon)	4-64	Efecte extrapiramidale mai reduse ca în cazul agenților cu potență mare	++	
Loxapină (Loxitane)	30-100	Efecte extrapiramidale frecvente	++	
Molindon (Moban)	30-100	Efecte extrapiramidale frecvente	0	Câștig în greutate redus
Cu potență mare				
Haloperidol (Haldol)	5-20	Fără efecte secundare anticolinergice; adeseori, efecte extrapiramidale proeminente	0/+	Adeseori, prescrise în doze prea mari; sunt disponibile forme injectabile de haloperidol și flufenazină cu durată lungă de acțiune
Flufenazină (Prolixin)	1-20	Efecte extrapiramidale frecvente	0/+	
Thiothixene (Navane)	2-50	Efecte extrapiramidale frecvente	0/+	

Antipsihotice de generația a doua				
Clozapină (Clozaril)	150-600	Agranulocitoză (1%), câștig în greutate, convulsii, salivație excesivă, hipertermie	++	Este necesară leucograma săptămânal, în primele 6 luni, apoi bisăptămânal dacă pacientul este stabil
Risperidonă (Risperdal)	2-8	Ortostază	+	Necesită scăderea treptată a dozei; efectele extrapiramidale se manifestă la doze > 6 mg/zi
Olanzapină (Zyprexa)	10-30	Câștig în greutate	++	Creștere ușoară a nivelului de prolactină
Quetiapină (Seroquel)	350-800	Sedare, câștig în greutate, anxietate	+++	Se administrează de două ori pe zi
Ziprasidonă (Geodon)	120-200	hTA ortostatică	+/++	Câștig minim în greutate; creșterea intervalului QT
Aripiprazol (Abilify)	10-30	Greață, anxietate, insomnie	0/+	Agonist/antagonist
Paliperidonă (Invega)	3-12	Stare de neliniște, efecte extrapiramidale	+	Metabolit activ al risperidonei
Iloperidonă (Fanapt)	12-24	Amețeli, hTA	0/+	Necesită scăderea treptată a dozei
Asenapine (Saphris)	10-20	Amețeli, efecte extrapiramidale, câștig în greutate	++	Tablete sublinguale; se administrează de două ori pe zi
Lurasidonă (Latuda)	40-80	Greață, efecte extrapiramidale	++	Se folosește CYP3A4

Abrevieri: hTA, hipotensiune arterială.

TABELUL 209-4 FARMACOLOGIA CLINICĂ A STABILIZATORILOR DISPOZIȚIEI

Medicament și doză	Efecte secundare și alte efecte
Litiu	**Efecte secundare comune**
Doza inițială: 300 mg de două sau trei ori pe zi Nivel sangvin terapeutic: 0,8-1,2 mEq/L	Greață/anorexie/diaree, tremor fin, sete, poliurie, oboseală, câștig în greutate, acnee, foliculită, neutrofilie, hipotiroidism Nivelul sangvin este crescut de către tiazide, tetracicline și AINS Nivelul sangvin este scăzut de bronhodilatatoare, verapamil și inhibitori ai anhidrazei carbonice. *Efecte secundare rare:* neurotoxicitate, nefrotoxicitate, hipercalcemie, modificări ECG
Acid valproic	**Efecte secundare comune**
Doza inițială: 250 mg de trei ori pe zi Nivel sangvin terapeutic: 50-125 μg/mL	Greață/anorexie, câștig în greutate, sedare, tremor, rash, alopecie Inhibă metabolismul hepatic al altor medicamente *Efecte secundare rare:* pancreatită, hepatotoxicitate, sindrom Stevens-Johnson
Carbamazepină/ oxcarbazepină	**Efecte secundare comune**
Doza inițială: 200 mg de două ori pe zi, pentru carbamazepină; 150 mg de două ori pe zi, pentru oxcarbazepină	Greață/anorexie, sedare, rash, amețeli/ataxie
Nivel sangvin terapeutic: 4-12 μg/mL pentru carbamazepină	Carbamazepina, dar nu și oxcarbazepina, induce metabolismul hepatic al altor medicamente *Efecte secundare rare:* hiponatremie, agranulocitoză, sindrom Stevens-Johnson
Lamotrigina	**Efecte secundare comune**
Doza inițială: 25 mg de două pe zi	Rash, amețeli, cefalee, tremor, sedare, greață *Efecte secundare rare:* sindrom Stevens-Johnson

Abrevieri: AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; ECG, electrocardiogramă.

valproic și carbamazepina, sunt utilizate în tratamentul episoadelor maniacale acute; pentru a se obține efectul complet, sunt necesare 1-2 săptămâni de tratament. Utilizați profilactic, agenți stabilizatori ai stării de dispoziție reduc frecvența și severitatea episoadelor maniacale și ale celor depresive în tulburările ciclice ale dispoziției. În tulburarea bipolară refractară, poate fi benefică o combinație de agenți stabilizatori ai stării de dispoziție.

Pentru mai multe informaţii, vezi Reus V. I.: Mental Disorders, cap. 391, p. 3529, în HPIM-18.

CAPITOLUL 210

Tulburări ale comportamentului alimentar

DEFINIŢII ŞI EPIDEMIOLOGIE

Principala caracteristică pentru *anorexia nervosa* (AN) este refuzul de a menţine o greutate corporală normală, ducând la o greutate corporală sub 85% din cea prezisă pentru o anumită vârstă şi înălţime. *Bulimia nervosa* (BN) este caracterizată de episoade recurente de aport alimentar compulsiv urmate de comportamente compensatoare anormale, precum vărsăturile autoinduse, abuzul de laxative sau exerciţii fizice excesive. Greutatea este în limite normale sau mai mare. *Tulburarea alimentară compulsivă* este similară bulimiei nervoase, dar lipseşte comportamentul compensator inadecvat. Ca urmare, tulburările de comportament alimentar se asociază în mod tipic cu obezitatea.

Atât anorexia nervoasă, cât şi bulimia apar în principal la femeile tinere sănătoase care ajung să-şi facă prea multe griji în legătură cu aspectul corporal şi greutatea corporală. Alimentaţia şi eliminarea compulsivă pot fi prezente în ambele afecţiuni, distincţia esenţială făcâdu-se pe baza greutăţii corporale. Prevalenţa pe toată durata vieţii a anorexiei nervoase este de aproximativ 1%, iar pentru bulimie, de 1-3%, iar formele uşoare de bulimie ocazională pot apărea la 5-10% dintre femei. Tulburarea alimentară compulsivă are o prevalenţă de 4%. Pentru anorexia şi bulimia nervoasă, raportul femei/bărbaţi este 10:1; în cazul tulburării alimentare compulsive, raportul femei/bărbaţi este 2:1. Debutul tipic al anorexiei nervoase are loc în perioada medie a adolescenţei, iar al bulimiei nervoase – la adultul tânăr. Ambele afecţiuni pot apărea mai târziu în viaţă, dar rareori debutează după vârsta de 40 de ani.

Anorexia nervoasă şi bulimia nervoasă sunt afecţiuni care apar în societăţile occidentale dezvoltate. Frecvent, persoanele afectate manifestă o mai mare înclinaţie spre comportament obsesiv şi perfecţionist. Desfăşurarea de activităţi care pun accent pe un aspect extern zvelt (baletul, modelingul, alergări pe distanţe lungi) este predominantă, ca şi obţinerea de rezultate bune în activitatea şcolară. Factorii de risc sunt: antecedente familiale de tulburări de alimentaţie, obezitate în copilărie şi abuz fizic sau psihic în copilărie.

Manifestările clinice diagnostice pentru anorexie şi bulimie sunt redate în Tabelele 210-1 şi 210-2.

MANIFESTĂRI CLINICE

Anorexia nervoasă

- Generale: intoleranţă la frig.
- Tegumente, păr, unghii: alopecie, lanugo, acrocianoză, edem.
- Cardiovasculare: bradicardie, hipotensiune arterială.

TABELUL 210-1 ELEMENTE DE DIAGNOSTIC PENTRU ANOREXIA NERVOASĂ

Refuzul de a menţine greutatea corporală la sau peste nivelul minim normal pentru vârstă şi înălţime. (Aceasta include incapacitatea de a dobândi câştigul ponderal prezis pe o perioadă de creştere ceea ce duce la o greutate corporală anormal de scăzută.)
Frică intensă de câştig ponderal sau de a deveni gras.
Distorsionarea percepţiei imaginii corporale (de exemplu, sentimentul că eşti gras în ciuda unii statut subponderal obiectivat sau minimalizarea severităţii unui statut subponderal.)
Amenoreea. (Acest criteriu este satisfăcut dacă ciclul menstrual apare doar după administrarea de hormoni – de exemplu, estrogen.)

- Gastrointestinale: mărirea în volum a glandelor salivare, reducerea golirii gastrice, constipaţie, niveluri crescute ale enzimelor hepatice.
- Hematopoietice: anemie normocromă, normocitară; leucopenie.
- Lichide/electroliţi: creşterea nivelului ureei şi al creatininei, hiponatremie, hipokaliemie. Hipokaliemia poate pune viaţa în pericol.
- Endocrine: niveluri scăzute ale hormonului luteinizant (LH) şi ale hormonului foliculo-stimulant (FSH) cu amenoree secundară, hipoglicemie, nivel normal al hormonului de stimulare tiroidiană cu tiroxină (T_4) la limita inferioară a normalului, nivel plasmatic crescut al cortizolului, osteopenie.

Bulimia nervoasă

- Gastrointestinale: mărirea glandelor salivare, eroziuni dentare din cauza expunerii la acidul gastric.
- Fluide/electroliţi: hipokaliemie, hipocloremie, alcaloză (din cauza vărsăturilor) sau acidoză (din cauza abuzului de laxative).
- Alte manifestări: o cicatrice sau hipertrofie tegumentară pe faţa posterioară a mâinii (consecutiv traumei repetate cauzată de dinţi la pacienţii care stimulează manual reflexul faringian).

TRATAMENT Tulburări ale comportamentului alimentar

ANOREXIA NERVOASĂ Restabilirea unei greutăţi ponderale de 90% din cea prezisă (IMC > 18,5 kg/m²) reprezintă ţelul principal al tratamentului pentru anorexia nervoasă. Intensitatea terapiei iniţiale, inclusiv nevoia de spitalizare, este determinată de greutatea curentă a pacientului, rapiditatea scăderii ponderale recente şi severitatea complicaţiilor medicale şi psihologice (Fig. 210-1). Dezechilibrele electrolitice severe trebuie identificate şi corectate. Restabilirea nutriţională poate fi obţinută aproape întotdeauna prin alimentare orală. Pentru pacienţii sever subponderali, ar trebui administrate calorii în cantitate suficientă (aproximativ 1 200-1 800 kcal/zi), iniţial în prânzuri divizate, sub formă de alimente sau suplimente lichidiene, cu scopul de a menţine greutatea corporală şi de a permite stabilizarea echilibrului hidro-electrolitic. Caloriile pot fi apoi progresiv crescute pentru a obţine o creştere ponderală de 1-2 kg pe săptămână (un aport de 3 000-4 000 kcal/zi). Mesele ar trebui supravegheate. Se administrează vitamina D (400 UI/zi) şi calciu (1 500 mg/zi) pentru a minimaliza pierderile osoase. Ajutorul medicilor sau al psihologilor experimentaţi în tratamentul anorexiei nervoase este de obicei necesar. Nu există medicaţie psihotropă cu valoare stabilită în tratamentul

TABELUL 210-2 ELEMENTE DE DIAGNOSTIC PENTRU BULIMIA NERVOASĂ

Episoade recurente de alimentație compulsivă, caracterizate prin consumul de cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp și sentimentul unui control scăzut asupra propriului comportament alimentar.
Comportament recurent inadecvat pentru a compensa alimentația compulsivă, de exemplu vărsăturile autoinduse.
Manifestarea episoadeler de alimentație compulsivă și a comportamentului compensator inadecvat de cel puțin de două ori pe săptămână în medie, pentru trei luni.
Preocupare excesivă pentru forma corpului și greutate.

Notă: Când criteriile de diagnostic pentru anorexie nervoasă sunt îndeplinite simultan, se pune doar diagnosticul de anorexie nervoasă.

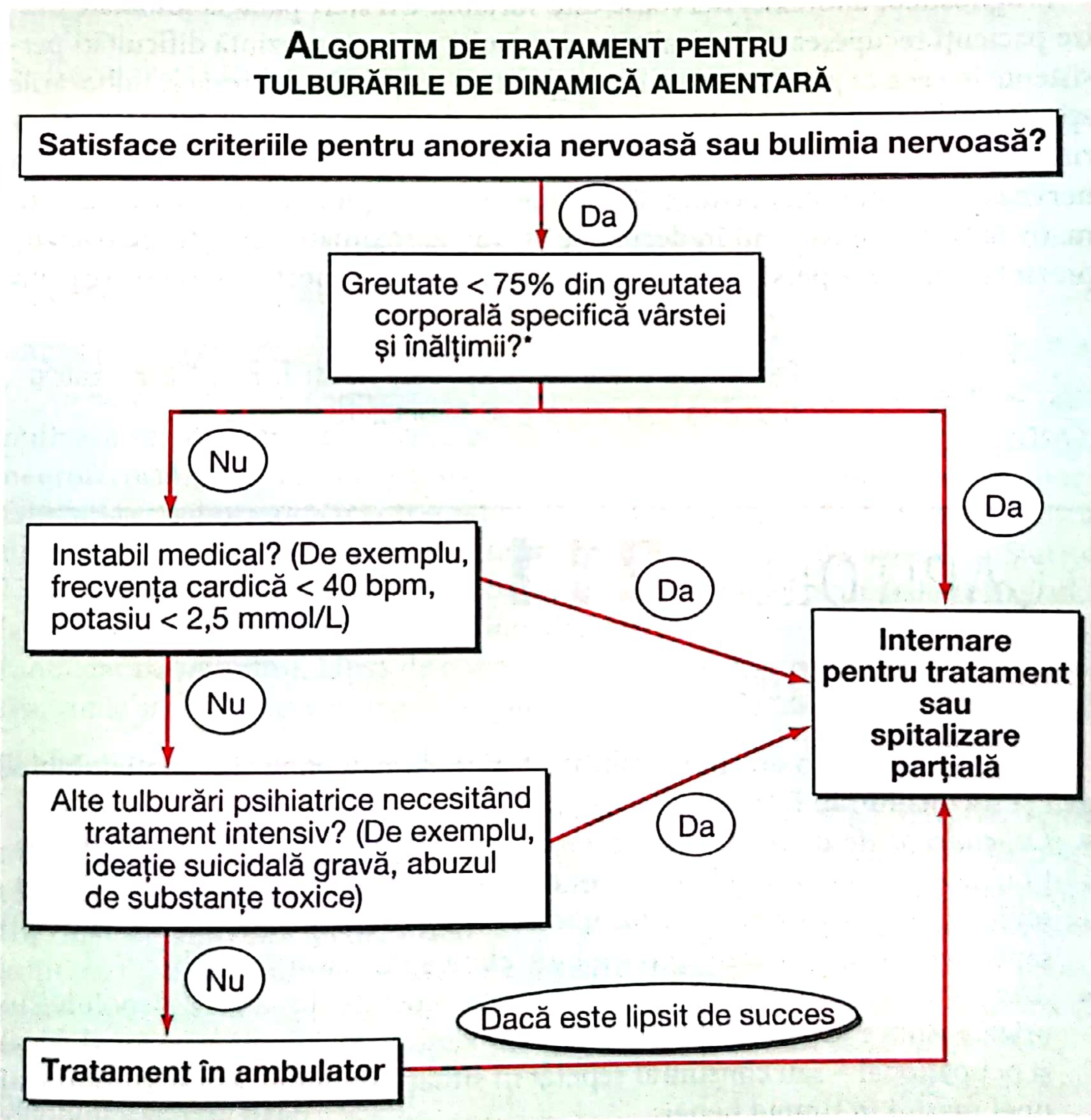


FIGURA 210-1 Un algoritm pentru deciziile terapeutice de bază în ceea ce privește pacienții cu anorexia nervosa sau bulimia nervosa. Bazat pe ghidurile practice ale Asociației Psihiatrice Americane pentru tratamentul pacienților cu tulburări de dinamică alimentară. *Deși managementul în ambulator poate fi avut în vedere pentru pacienții cu anorexia nervosa cântărind mai mult de 75% din valoarea prevăzută, ar trebui să existe un prag scăzut pentru utilizarea unor intervenții mai intensive dacă scăderea ponderală a avut loc rapid sau dacă greutatea corporală este în prezent ≤ 80% din valoarea prevăzută.

anorexiei nervoase. În timpul realimentării apar ocazional complicații medicale; pacienții pot prezenta retenție de fluide tranzitorie, care, ocazional, poate determina edem periferic. Insuficiența cardiacă congestivă și dilatarea gastrică acută au fost descrise atunci când realimentarea se efectuează rapid. Creșteri modeste și trecătoare ale nivelurilor enzimelor hepatice din ser au loc ocazional. Trebuie corectate nivelurile scăzute de magneziu și fosfat. Aproximativ 5% din pacienți mor în fiecare deceniu de urmărire, fie prin înfometare cronică, fie prin suicid.

BULIMIA NERVOASĂ Bulimia nervoasă poate fi de obicei tratată în ambulator (Fig. 210-1).Terapia comportamentală cognitivă și fluoxetina (Prozac) reprezintă terapia de elecție în bulimia nervoasă. Doza de fluoxetin pentru bulimia nervoasă (60 mg/zi) este mai mare față de cea recomandată în mod tipic pentru depresie.

PROGNOSTIC

Prognosticul anorexiei nervoase este variabil. Un sfert până la jumătate dintre pacienți recuperează în totalitate, dar mulți pacienți prezintă dificultăți persistente în ceea ce privește menținerea greutății corporale, depresia și tulburările aportului alimentar, inclusiv bulimia. Mortalitatea este de 5% pe decadă de urmărire, prin înfometare, tulburări electrolitice sau suicid. Prognoza pentru bulimia nervoasă este mult mai favorabilă. Recuperarea completă se produce la aproximativ 50% dintre pacienți în decurs de 10 ani; aproximativ 25% dintre pacienți prezintă simptome persistente de bulimie nervoasă, dar mortalitatea este scăzută.

Pentru mai multe informații, vezi Walsh T. B., Attia E.: Eating Disorders, cap. 79, p. 636, în HPIM-18.

CAPITOLUL 211
Alcoolismul

Alcoolismul este o afecțiune multifactorială în care factorii genetici, biologici și socioculturali interacționează.

- *Dependența de alcool* este definită în DSM-IV ca dificultăți repetate relaționate cu alcoolul în cel puțin trei din șapte sfere de activitate, care se acumulează pe o perioadă de 12 luni; toleranța și sevrajul sunt doi dintre acești șapte itemi și se asociază cu o evoluție clinică mai severă a bolii.
- *Abuzul de alcool* este definit ca probleme repetate din cauza alcoolului în oricare dintre următoarele patru arii ale vieții – social, interpersonal, legal și ocupațional – sau consumul repetat în situații riscante cum ar fi condusul unei mașini în timpul beției.

TRĂSĂTURI CLINICE

Riscul de dependență de alcool pe parcursul vieții este de aproximativ 10-15% pentru bărbați și 5-8% pentru femei. Prima problemă majoră a vieții cauzată de alcool apare de obicei în perioada de adult tânăr, urmată de perioade de exacerbări și remisiuni. Evoluția nu este lipsită de speranță; urmând tratament, între jumătate și două treimi dintre alcoolici mențin abstinență pentru mai mulți ani și, adesea, permanent. Chiar și în lipsa tratamentului formal sau a ajutorului din

partea grupurilor de autoajutorare există o șansă de cel puțin 20% de remisie spontană odată cu abstinența pe termen lung. Totuși, dacă alcoolicul continuă să bea, speranța de viață scade în medie cu 10 ani, principalele cauze ale decesului fiind: bolile cardiace, cancerul, accidentele și sinuciderea.

Screeningul pentru alcoolism este important având în vedere prevalența înaltă a acestei afecțiuni. Informațiile în ceea ce privește viața de cuplu sau probleme profesionale, probleme legale, istoric de accidente, probleme medicale, evidențierea toleranței la alcool sunt importante. Pot fi utile în practica medicală câteva chestionare standardizate, incluzând cei 10 itemi ai Testului de identificare a tulburărilor determinate de consumul de alcool (AUDIT - *Alcohol Use Disorders Identification Test*) (vezi Tabelul 211-1).

Îngrijirea medicală de rutină impune acordarea unei atenții speciale afecțiunilor potențiale legate de alcoolism, ca și alcoolismului în sine.

1. Neurologice: *blackout*-uri (episoade de amnezie temporară anterogradă, în care persoana uită total sau parțial evenimente petrecute în timpul beției), convulsii, delirium tremens, degenerare cerebelară, neuropatie, miopatie.
2. Gastrointestinale: esofagită, gastrită, pancreatită, hepatită, ciroză, hemoragie GI.
3. Cardiovasculare: hipertensiune arterială, cardiomiopatie.
4. Hematologice: macrocitoză, deficiență de acid folic, trombocitopenie, leucopenie.
5. Endocrine: ginecomastie, atrofie testiculară, amenoree, infertilitate.
6. Scheletice: fracturi, osteonecroză.
7. Cancer: de sân, oral, esofagian sau restal.

Intoxicația cu alcool

Alcoolul este un depresiv al sistemului nervos central (SNC) care stimulează acut activitatea receptorilor acidului γ-aminobutiric (GABA), neurotransmițătorul inhibitor major al sistemului nervos. Modificări comportamentale, psiho-motorii și cognitive apar la niveluri de 0,02-0,03 g/dL (adică după ingestia a una sau două băuturi standard). „Intoxicația legală" în Statele Unite presupune o concentrație a alcoolului în sânge de cel puțin 0,08-0,10 g/dL; la alcoolemii de două ori nivelul de intoxicație legal, se poate produce somn profund, dar neodihnitor. Lipsa de coordonare, tremorul, ataxia, confuzia, stupoarea, coma și chiar decesul apar la niveluri progresiv mai mari de alcool din sânge.

Sindromul de abstinență la alcool

Utilizarea cronică de alcool determină apariția dependenței SNC, iar semnul cel mai precoce este tremorul (scuturături sau mișcări neregulate întâmplătoare, care apare în general după 5-10 ore de la scăderea ingestiei. Acesta poate fi urmat de convulsii generalizate în primele 24-48 de ore; nu este necesară inițierea medicației anticonvulsivante. În cazul sindromului de abstinență sever, apare hiperactivitate autonomă (transpirații, hipertensiune arterială, tahicardie, tahipnee, febră), însoțită de insomnie, coșmaruri, anxietate și simptome GI.

Delirium tremens (DT)

Delirium tremens se referă la un sindrom grav de sevraj alcoolic acut, caracterizat prin hiperactivitate vegetativă profundă, confuzie mintală, agitație, iluzii și halucinații intense (adesea vizuale sau tactile) care debutează la 3-5 zile de la oprirea consumului de alcool. Mortalitatea este de 5-15%.

Encefalopatia Wernicke

Encefalopatia Wernicke este un sindrom legat de consumul de alcool, caracterizat prin ataxie, oftalmoplegie și stare de confuzie, adeseori asociate cu

TABELUL 211-1 TESTUL DE IDENTIFICARE A TULBURĂRILOR DATE DETERMINATE DE CONSUMUL DE ALCOOL (AUDIT)[a]

Item	O scară de 5 puncte (de la cel mai puțin la cel mai mult)
1. Cât de des consumați o băutură care conține alcool?	De la niciodată (0) la 4+ pe săptămână (4)
2. Câte băuturi care conțin alcool consumați într-o zi obișnuită?	1 sau 2 (0) la 10+ (4)
3. Cât de des consumați șase sau mai multe băuturi la o ocazie?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
4. Cât de des vi s-a întâmplat în ultimul an să nu fiți capabili să vă opriți din băut odată ce ați început?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
5. Cât de des vi s-a întâmplat în ultimul an să nu fiți capabil să vă îndepliniți sarcinile normale din cauza consumului de alcool?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
6. Cât de des vi s-a întâmplat în ultimul an să aveți nevoie de o băutură dimineață pentru a vă pune pe picioare după o perioadă de consum masiv?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
7. Cât de des vi s-a întâmplat în ultimul an să aveți un sentiment de vinovăție sau remușcări după consumul de alcool?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
8. Cât de des, în ultimul an, nu ați fost capabil să vă amintiți ce s-a întâmplat în noaptea precedentă din cauza faptului că ați consumat alcool?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
9. Ați fost dumneavoastră sau altcineva rănit din cauza consumului de alcool?	Nu (0), da în ultimul an (4)
10. A fost o rudă, un prieten, un doctor sau alt cadru medical îngrijorat în ceea ce privește consumul dumneavoastră de alcool sau v-a sugerat să renunțați?	Nu (0), da în ultimul an (4)

[a] Un scor total > 8 indică utilizare excesivă a alcoolului și o posibilă dependentă de alcool.
Sursă: adaptat după D. F. Reinert, G. P. Allen: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 26:272, 2002, și după M. A. Schuckit: *Drug and Alcohol Abuse: Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 6[th] ed., New York: Springer, 2006.

nistagmus, neuropatie periferică, semne cerebelare şi hipotensiune arterială; afectarea memoriei pe termen scurt, lipsă de atenţie şi labilitate emoţională. Urmează apoi sindromul Wernicke-Korsakoff, care se caracterizează prin amnezie anterogradă şi retrogradă, şi confabulaţie. Acest sindrom este cauzat de deficienţa cronică de tiamină, care produce lezarea nucleilor talamici, a corpilor mamilari, a structurilor trunchiului cerebral şi ale cerebelului.

EXAMENE DE LABORATOR

Acestea indică o anemie uşoară cu macrocitoză, deficienţă de acid folic, trombocitopenie, granulocitopenie, teste funcţionale hepatice modificate şi nivel crescut al trigliceridelor. Cele două teste sangvine cu sensibilitate şi specificitate mai mare de 60% sunt nivelul gama-glutamil transferazei (GGT) (> 35 U) şi al transferinei carbohidrat-deficitară (CDT) (> 20 U/L sau > 2,6%); cele două teste combinate par mai corecte decât fiecare separat. Multe alte teste diagnostice pot indica disfuncţia legată de alcool a diferitelor organe.

TRATAMENT Alcoolismul

SINDROMUL DE ABSTINENȚĂ ACUTĂ LA ALCOOL

- Sindromul de abstinenţă acută la alcool se tratează cu complex de vitamine B, care include tiamină (50-100 mg i.v. sau p.o. zilnic, pentru cel puţin o săptămână) pentru a completa depozitele; dacă se suspicionează sindromul Korsakoff, se utilizează calea i.v. deoarece absorbţia intestinală este afectată la alcoolici.
- Medicamentele depresante ale SNC se utilizează când sunt prezente convulsiile sau hiperactivitatea vegetativă pentru a stopa starea rapidă de sevraj la nivelul SNC şi a permite o reducere mai lentă şi mai controlată a substanţei. Benzodiazepinele mai slabe, dar cu timp de înjumătățire lung sunt medicamentele de elecţie (de exemplu, diazepam 10 mg p.o. la 4-6 ore, clordiazepoxidul 25-50 mg p.o. la 4-6 ore) deoarece ele produc nivelurile sangvine destul de stabile de medicament cu un interval larg de doze în care să funcţioneze. Riscurile includ administrarea de medicament în exces şi sedarea excesivă, care apar mai rar în cazul administrării de agenţi cu acţiune scurtă (de exemplu, oxazepam, lorazepam).
- În cazul sindromului grav de sevraj sau al DT, sunt necesare doze mari de benzodiazepine. Trebuie urmărite cu atenţie statusul hidro-electrolitic şi nivelul glicemiei. Monitorizarea cardiovasculară şi hemodinamică sunt esenţiale deoarece colapsul hemodinamic şi aritmiile cardiace nu sunt rare.
- Crizele convulsive generalizate cauzate de sevraj necesită rar intervenţie farmacologică agresivă în afara celei administrate unui pacient obişnuit care prezintă sevraj, adică benzodiazepine în doze adecvate.

RECUPERARE ȘI ABSTINENȚĂ

Consiliere, educație și abordare cognitivă

- Primul pas este ajutarea alcoolicului să obţină şi să menţină un nivel motivaţional ridicat faţă de abstinenţă. Acest lucru include educaţia despre alcoolism şi învăţarea familiei şi/sau a prietenilor să nu-l mai protejeze pe pacient de problemele cauzate de alcool.

- Al doilea pas este ajutarea pacientului să se readapteze la viață fără a consuma alcool și restabilirea unui stil de viață funcțional prin terapie, reabilitare profesională și prin grupurile de autoajutorare cum ar fi Alcoolici Anonimi (AA).
- A treia componentă, numită *prevenția recidivei*, ajută pacientul să identifice situațiile în care este probabilă o reluare a obiceiurilor de a consuma alcool, realizează căi de combatere a acestui risc și dezvoltă strategii de adaptare care cresc șansele să revină la abstinență dacă apare o recădere.
- Nu există dovezi convingătoare care să arate că reabilitarea pacientului în spital este mai eficientă ca tratarea în ambulator.

Tratamentul medicamentos Câteva medicamente s-au dovedit utile pentru reabilitarea pacientului alcoolic; de obicei, dacă apare un răspuns pozitiv, se continuă tratamentul șase luni.

- Medicament antagonist al opioidelor, naltrexona (50–150 mg/zi, p.o. sau o dată pe lună 380 mg) scade probabilitatea de recidivă și micșorează perioada de recădere.
- Poate fi folosit un al doilea medicament, acamprosat (2 g/zi, divizat în trei doze administrate p.o.), un inhibitor al receptorului N-metil-D-aspartat; rezultatele sunt în general similare cu cele obținute pentru naltrexonă.
- Combinația de naltrexonă și acamprosat poate fi superioară oricărui medicament folosit singur, deși nu toate studiile au aceleași rezultate.
- Disulfiramul (250 mg/zi), un inhibitor al aldehid-dehidrogenazei, produce un efect neplăcut și potențial periculos în prezența alcoolului.

Pentru mai multe informații, vezi Schuckit M. A.: Alcohol and Alcoholism, cap. 392, p. 3546, în HPIM-18.

CAPITOLUL 212
Abuzul de substanțe opioide

Narcoticele sau opiaceele se leagă de receptori specifici în SNC și în alte zone ale organismului. Acești receptori mediază efectele opiaceelor: analgezie, euforie, depresie respiratorie și constipație. Peptidele opioide endogene (enkefaline și endorfine) sunt liganzi naturali ai receptorilor opiozi și au rol în analgezie, memorie, învățare, mecanisme de recompensă, starea de dispoziție și toleranța la stres.

Opiaceele prototip, morfina și codeina, sunt derivate din sucul de mac. Drogurile de semisinteză produse din moleculele de morfină includ: hidromorfona (Dilaudid), diacetilmorfina (heroina) și oxicodona (OxyContin). Opioidele pur sintetice și cele înrudite cu ele includ meperidina, propoxifena, difenoxilatul, fentanilul, buprenorfina, tramadolul, metadona și pentazocina. Toate aceste substanțe produc analgezie și euforie, ca și dependență fizică atunci când sunt administrate în doze suficient de mari pentru perioade lungi de timp.

MANIFESTĂRI CLINICE

Prevalența anuală de 0,14% a dependenței de heroină în Statele Unite este de doar aproximativ o treime din rata abuzului de opiacee prescrise și este substanțial mai mică decât rata de 2% a dependenței de morfină în unele părți din Asia. Din anul 2007, opiaceele bazate pe prescripție medicală au depășit marijuana la categoria droguri ilegale, cel mai frecvent folosite inițial de adolescenți.

Efecte acute

Efectele drogurilor opioide asupra SNC includ: sedare, euforie, percepție scăzută a durerii, o scădere a reflexului de tuse și vărsături. În doze mari, pot apărea depresie respiratorie marcată, bradicardie, mioză, stupoare și comă. În plus, adaosurile la drogurile de stradă (chinină, fenacetină, stricnină, antipirină, cofeină, lapte praf) pot produce leziuni permanente ale sistemului nervos, incluzând neuropatie periferică, ambliopie, mielopatie și leucoencefalopatie; de asemenea, pot produce o reacție asemănătoare celei alergice, caracterizată prin scăderea atenției, edem pulmonar acut și creșterea numărului de eozinofile sangvine.

Efecte cronice

Toleranța și sevrajul apar de obicei după 6-8 săptămâni de utilizare cronică zilnică, în funcție de doză și frecvență; cantitățile tot mai mari de medicament necesare pentru a susține efectele euforice și pentru a evita disconfortul creat de sevraj consolidează în mod semnificativ dependența odată apărută.

Sevrajul

Simptomele sevrajului includ greață, diaree, tuse, lăcrimare, midriază, rinoree, transpirații profuze, fasciculații musculare, piloerecție, febră, creșterea frecvenței respiratorii și a tensiunii arteriale. În plus, odată cu nevoia imperioasă de drog, survin dureri difuze, insomnie și căscat.

Sevrajul cauzat de opioidele cu timp de înjumătățire mai mic, cum ar fi morfina sau heroina, determină simptome ce apar de obicei la 8-16 ore de la ultima doză; intensitatea maximă apare la 36-72 de ore după întreruperea drogului, iar sindromul acut dispare în 5-8 zile. În cazul opioidelor cu durată de acțiune mai lungă cum ar fi metadona, simptomele apar timp la câteva zile de la ultima doză, pot să atingă maximul în 7-10 zile în unele cazuri și durează câteva săptămâni.

TRATAMENT | **Abuzul de substanțe opioide**

SUPRADOZA

- Dozele mari de opioide, fie că sunt luate cu scop de sinucidere, fie accidental – când puterea lor este calculată greșit, sunt potențial letale. Toxicitatea apare imediat după administrarea i.v. și cu o întârziere variabilă după ingestia orală. Simptomele include mioză, respirații superficiale, bradicardie, hipotermie, stare de stupoare sau comă.
- Primul pas în tratamentul unei supradoze este susținerea semnelor vitale, folosindu-se intubarea pacientului dacă este necesară.
- Se administrează naloxonă, un antagonist narcotic, în doză de 0,4-2 mg i.v. sau i.m.; răspunsul ar trebui să apară în 1-2 minute; repetarea dozelor poate fi necesară la 24-72 de ore, în funcție de medicamentul opiaceu.

SEVRAJUL

- Opiaceele cu durată lungă de acţiune (de exemplu, metadona sau buprenorfina) se pot utiliza în tratamentul sevrajului şi pentru detoxificare prin reducerea treptată a dozei pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni. Buprenorfina produce doar câteva simptome de sevraj în comparaţie cu metadona, dar nu pare să conducă la rezultate mai bune.
- Unii agonişti α_2-adrenergici sunt folosiţi pentru ameliorarea simptomelor sevrajului şi detoxificare prin reducerea activităţii noradrenergice centrale. În acest scop, sunt utilizate în mod obişnuit clonidina şi lofexidina p.o., în trei sau patru doze pe zi. Rata de reuşită este similară metadonei.
- O procedură rapidă de dezintoxicare constă în administrarea de naltrexonă în combinaţie cu un agonist α_2-adrenergic. Rata vindecării este înaltă, dar abordarea este controversată din cauza riscurilor medicale şi chiar a mortalităţii asociate cu aceasta.

TRATAMENT DE ÎNTREŢINERE CU OPIOIDE

- Programul de întreţinere cu metadonă reprezintă o strategie de tratament utilizată pe scară largă în managementul dependenţei de opiacee. Metadona este un opioid cu acţiune lungă, a cărui doză optimă este de 80-150 mg/zi (doza-ţintă fiind obţinută prin creşteri atente şi lente de-a lungul timpului).
- Un medicament alternativ folosit pentru tratamentul de întreţinere este buprenorfina, un agonist parţial. Buprenorfina prezintă câteva avantaje, inclusiv pericolul scăzut de supradoză, dezintoxicare mai uşoară decât în cazul metadonei şi probabil plafonarea efectului, astfel încât dozele mai mari nu cresc gradul de euforie. În SUA, medicii generalişti pot prescrie buprenorfină; acest lucru îmbunătăţeşte accesul şi calitatea tratamentului.

ANTAGONIŞTII OPIOIZI ÎN TRATAMENTUL DEPENDENŢEI DE OPIOIDE

- Argumentarea este că blocarea acţiunii opiaceelor autoadministrate ar trebui să elimine în cele din urmă obiceiul, dar majoritatea pacienţilor nu acceptă tratamentul.
- Naltrexona poate fi administrateă de trei ori pe săptămână (doză de 100-150 mg); în prezent, este disponibilă şi o formă depot pentru injecţie lunară, care a îmbunătăţit aderenţa, reţinerea şi scăderea utilizării de opioide.

PROGRAMELE ANTI-DROG

- Programele de tratament fără medicaţie la pacientul internat, la domiciliu sau ambulator au demonstrat rezultate mai slabe la 1-5 ani în comparaţie cu farmacoterapia; excepţie fac programele care presupun locuirea pe termen lung (de obicei 6-18 luni) într-o comunitate terapeutică, ceea ce necesită implicarea completă în acest sistem.

PROFILAXIE

Profilaxia abuzului de opiacee este o provocare extrem de importantă pentru medici. Sursele de opiacee pentru cei 9 000 de adolescenţi din SUA care sunt utilizatori zilnici sunt de cele mai multe ori membrii familiei, nu vânzătorii de droguri sau Internetul. Cu excepţia pacienţilor în stadii terminale de boală, medicii ar trebui să monitorizeze cu atenţie folosirea opioidelor de către pacienţii lor,

să mențină cele mai mici doze care pot controla durerea și să administreze opioidele pe o perioadă cât mai scurtă, doar atâta timp cât nivelul durerii justifică administrarea. Pacienții trebuie să înlăture orice opiaceu rămas după tratament. Medicii trebuie să fie vigilenți în ceea ce privește propriul risc de a abuza și dezvolta dependență de opioide și să nu-și prescrie niciodată aceste droguri singuri.

Pentru mai multe informații, vezi Kosten T. R.: Opioid Drug Abuse and Dependence, cap. 393, p. 3552, în HPIM-18.

SECȚIUNEA 16 Profilaxia bolilor și menținerea sănătății

CAPITOLUL 213

Screeningul de rutină al bolilor

Scopul principal al îngrijirii sănătății este de a preveni îmbolnăvirea sau de a detecta boala suficient de devreme pentru ca tratamentul să fie eficient. În general, screeningul este mai eficace când este aplicat tulburărilor relativ comune, cu încărcătură patologică și perioadă de latență mari. Detectarea precoce a bolii reduce atât morbiditatea, cât și mortalitatea; totuși screeningul indivizilor asimptomatici prezintă un anume risc. Rezultatele fals-pozitive pot duce la efectuarea de examene de laborator și proceduri invazive inutile și pot opri anxietatea pacientului. Pentru a evalua mai bine câștigul potențial al intervențiilor de screening și profilaxie, s-au trasat niște repere:

- Numărul necesar de subiecți analizați pentru a modifica rezultatul la un singur individ
- Impactul absolut al screeningului asupra bolii (de exemplu, vieți salvate la 1 000 de indivizi analizați)
- Impactul relativ al screeningului asupra evoluției bolii (de exemplu, procentul de reducere a deceselor)
- Costul pe an de viață salvată
- Creșterea speranței de viață pentru o populație

Recomandările prezente includ performanțele examinării medicale de rutină la fiecare 1-3 ani înainte de vârsta de 50 de ani și anual după această vârstă. Anamneza trebuie să includă medicamentele administrate, alergiile, istoricul vaccinărilor, alimentația, consumul de alcool, fumatul, practicile sexuale, respectarea normelor de securitate (de exemplu, folosirea centurilor de siguranță în mașină, purtarea căștii de protecție pe bicicletă, posesia de arme de foc etc.) și antecedente heredocolaterale complete. Măsurătorile de rutină trebuie să includă: înălțimea, greutatea, indicele de masă corporală și tensiunea arterială. De asemenea, screeningul trebuie să ia în considerare violența domestică și depresia.

Consilierea oferită de un profesionist medical trebuie efectuată în cadrul controalelor medicale. Fumatul, consumul de alcool, dieta și activitatea fizică reprezintă majoritatea factorilor care influențează decesele ce pot fi prevenite. În timp ce modificările comportamentale sunt dificil de obținut, trebuie subliniat faptul că studiile au demonstrat că o consiliere chiar de scurtă durată (< 5 minute) în ceea ce privește fumatul, efectuată de medic în timpul controlului de rutină, a determinat o rată semnificativă a stopării fumatului pe termen lung. De asemenea, în timpul controalelor profilactice, pacientul trebuie instruit asupra metodelor de autoexaminare (de exemplu, a tegumentelor, a sânilor, a testiculelor).

Cauzele principale ale mortalității în funcție de vârstă și a strategiilor profilactice corespunzătoare sunt enumerate în Tabelul 213-1. Recomandările formale ale U. S. Preventive Services Task Force sunt listate în Tabelul 213-2.

TABELUL 213-1 CAUZE DE MORTALITATE LEGATE DE VÂRSTĂ ȘI OPȚIUNI PROFILACTICE CORESPUNZĂTOARE

Grupa de vârstă	Cauze de mortalitate legate de vârstă	Intervenții profilactice de screening de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
15-24	1. Accident 2. Crimă 3. Suicid 4. Neoplasm 5. Boală cardiacă	• Consiliere în ceea ce privește purtarea de rutină a centurilor în automobile, cască de protecție pentru bicicletă/motocicletă/toate vehiculele de teren (1) • Sfaturi pentru dietă și exerciții fizice (5) • Se discută despre pericolele consumului de alcool în conducerea automobilului, în practicarea înotului, în plimbarea cu barca (1) • Se verifică statusul vaccinărilor (antitetanic, difteric, pertussis, hepatită B, MMR, varicelă, meningită, HPV) • Se întreabă pacientul despre folosirea și/sau posesia armelor de foc (2, 3) • Evaluarea istoricului de abuz de substanțe, inclusiv alcoolul (2, 3) • Screening pentru violența domestică (2, 3) • Screening pentru depresie și/sau idei suicidale/de omucidere (2, 3) • Frotiu Papanicolau pentru screeningul cancerului de col uterin, discuții despre profilaxia BTS (4) • Recomandări pentru autoexaminarea tegumentelor, a sânilor și a testiculelor (4) • Recomandări pentru evitarea expunerii la radiații ultraviolete și pentru folosirea ecranantelor solare (4) • Măsurarea tensiunii arteriale, a înălțimii, a greutății și a indexului de masă corporală (5) • Se discută riscurile fumatului asupra sănătății, se pune accent pe probleme cosmetice și economice pentru a îmbunătăți rata de renunțare în rândul tinerilor fumatori (4, 5) • Pentru femeile active sexual, se face screening pentru *Chlamydia* și se dau sfaturi pentru folosirea metodelor de contracepție • Testarea pentru infecția cu HIV, hepatită B și sifilis în cazul comportamentelor sexuale periculoase sau antecedente de boală cu transmitere sexuală

TABELUL 213-1 CAUZE DE MORTALITATE LEGATE DE VÂRSTĂ ȘI OPȚIUNI PROFILACTICE CORESPUNZĂTOARE (CONTINUARE)

Grupa de vârstă	Cauze de mortalitate legate de vârstă	Intervenții profilactice de screening de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
25-44	1. Accident 2. Neoplasm 3. Boală cardiacă 4. Suicid 5. Omucidere 6. HIV	*Ca mai sus plus următoarele:* • Reexaminarea statului de fumător, la fiecare vizită se încurajează renunțarea la fumat (2, 3) • Se obțin detalii despre antecedentele heredocolaterale de cancer și se începe de timpuriu programul de screening/profilaxie dacă există risc crescut de cancer (2) • Se evaluează toți factorii de risc pentru boli cardiace (inclusiv screening pentru diabet zaharat și hiperlipidemie) și se ia în considerare profilaxia cu aspirină la pacienții cu risc de eveniment cardiac > 3% pe 5 ani • Evaluare pentru abuz de alcool, factori de risc pentru hepatitele virale sau alte afecțiuni hepatice cronice • Se începe screeningul pentru cancer de sân cu mamografie, la vârsta de 40 de ani (2)
45-64	1. Neoplasm 2. Boală cardiacă 3. Accident 4. Diabet zaharat 5. Boală cerebrovasculară 6. Boală cronică a căilor respiratorii inferioare 7. Boală hepatică cronică și ciroză 8. Suicid	• Se ia înconsiderare screeningul pentru cancer de sân cu efectuarea unui tușeu rectal și PSA la vârsta de 50 de ani (mai devreme la pacienții cu antecedente heredocolaterale sau la cei de origine africană) (1) • La vârsta de 50 de ani, se începe screeningul pentru cancer colorectal fie cu testarea hemoragiei oculte în scaun, fie cu sigmoidoscopie pe tub flexibil sau colonoscopie (1) • Se reevaluează statusul vaccinărilor la vârsta de 50 de ani, acordându-se atenție specială vaccinărilor anti-*Streptococcus pneumoniae*, antigripal, antitetanos și antihepatită • Se ia în considerare screeningul pentru boala coronariană la pacienții cu risc crescut (2, 5)

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 213-1 CAUZE DE MORTALITATE LEGATE DE VÂRSTĂ ȘI OPȚIUNI PROFILACTICE CORESPUNZĂTOARE (CONTINUARE)

Grupa de vârstă	Cauze de mortalitate legate de vârstă	Intervenții profilactice de screening de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
≥65	1. Boală cardiacă 2. Neoplasm 3. Boală cerebrovasculară 4. Boală cronică a căilor respiratorii inferioare 5. Boala Alzheimer 6. Gripa și pneumonia 7. Diabet zaharat 8. Boală renală 9. Accidente 10. Septicemia	*Ca mai sus plus următoarele:* • Reexaminarea statului de fumător, la fiecare vizită se încurajează renunțarea la fumat (1, 2, 3) • O ecografie pentru AAA la bărbații cu vârsta 65-75 de ani care au fumat • Se ia în considerare testarea funcțională pulmonară pentru toți fumătorii pe termen lung cu scopul de a evalua dezvoltarea bolii pulmonare obstructive cronice (4, 6) • Se vaccinează toți fumătorii în vârstă de 50 de ani împotriva gripei și a *S. pneumoniae* (6) • Screening pentru osteoporoză la toate femeile în postmenopauză (și toți bărbații cu factori de risc) • Se reexaminează statusul vaccinărilor la vârsta de 65 de ani, în special antigripal și anti-*S. pneumoniae* (4,6) • Screening pentru demență și depresie (5) • Screening pentru tulburări de vedere și auz, probleme legate de siguranța în casă și abuz de orice tip (9)

Notă: numerele din paranteze se referă la zona de risc din coloana mortalității influențată de intervenția specificată.

Abrevieri: AAA, anevrism aortic abdominal; BTS, boli cu transmitere sexuală; HPV, papilomavirusul uman; MMR, vaccin antirujeolic, antiparotidită epidemică, antirubeolă; PSA, antigen prostatic specific.

În completarea recomandărilor generale aplicabile tuturor persoanelor, screeningul pentru boli specifice și măsurile profilactice trebuie individualizate pe baza istoricului familial, a istoricului de călătorie și a istoricului ocupațional. De exemplu, când există antecedente heredocolaterale puternice de cancer de sân, colon sau prostată, este prudent să se inițieze screeningul cu aproximativ 10 ani înainte de vârsta la care cel mai tânăr membru al familiei a dezvoltat cancer.

Recomandări specifice pentru profilaxia bolilor pot fi găsite în următoarele capitole: „Vaccinările și sfaturi pentru călătorii" (Cap. 214), „Profilaxia bolilor cardiovasculare" (Cap. 215), „Profilaxia și detectarea precoce a cancerului" (Cap. 216), „Renunțarea la fumat" (Cap. 217) și „Sănătatea femeilor" (Cap. 218).

TABELUL 213-2 INTERVENȚII PREVENTIVE CLINICE PENTRU ADULȚII CU RISC NORMAL, RECOMANDATE DE U. S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE

Test sau afecțiune	Populație[a], ani	Frecvență
Tensiune arterială, înălțime și greutate	> 18	Periodic
Colesterol	Bărbați: > 35 Femei: > 45	La fiecare 5 ani La fiecare 5 ani
Depresie	> 18	Periodic[b]
Diabet zaharat	> 45 sau mai devreme, dacă există factori de risc adiționali	La fiecare 3 ani
Frotiu Papanicolau[c]	În decurs de 3 ani de la debutul vieții sexuale sau între 21 și 65 de ani	La fiecare 1-3 ani
Chlamydia	Femei 18-25	La fiecare 1-2 ani
Mamografie[a]	Femei: > 50[d]	La fiecare 1-2 ani
Cancer colorectal[a]	>50	
Testul hemoragiei oculte în scaun și/sau sigmoidoscopie sau colonoscopie		Anual La fiecare 5 ani La fiecare 10 ani
Osteoporoză	Femei> 66; > 60 dacă există factori de risc	Periodic
Anevrism de aortă abdominală (ecografie)	Bărbați: 65-75 care au fumat	O dată
Consum de alcool	> 18	Periodic
Vedere, auz	> 65	Periodic
Vaccinări la adulți		
Anti-tetanos-difterie (Td)	> 18	La fiecare 10 ani
Anti-varicelă (VZV)	Doar la persoanele susceptibile, > 18	Două doze
Anti-zona zoster	> 60	O doză
Anti-rujeolă-parotidită epidemică-rubeolă	Femei de vârstă reproductivă	O doză
Anti-pneumococic	> 65	O doză
Anti-gripal	> 50	Anual
Anti-papilomavirusul uman (HPV)	Până la vârsta de 26 de ani	Dacă nu a fost administrat anterior

[a] Screeningul se efectuează mai timpuriu și mai frecvent când există antecedente familiale evidente. Studiile controlate, randomizate au demonstrat că testul hemoragiei oculte în scaun determină o reducere cu 15-30% a mortalității prin cancer de colon. Deși nu s-au realizat trialuri randomizate pentru sigmoido- și colonoscopie, studiile caz-control au arătat o eficacitate similară sau mai mare a acestui test.

[b] În cazul în care personalul pentru susținere este disponibil.

[c] În viitor, frecvența realizării frotiului Papanicolau va fi influențată de testarea HPV și de vaccinul anti-HPV.

[d] Unii specialist recomandă mamografia începând cu vârsta de 40 de ani.
Notă: testarea antigenului prostatic specific (PSA) îmbunătățește detectarea cancerului de prostată în stadii timpurii, dar nu există dovezi care să demonstreze îmbunătățirea evoluției. Unele organizații profesionale recomandă testarea PSA, care este larg utilizată în practica medicală clinică, dar nu este recomandată în mod curent de U. S. Preventive Services Task Force.
Sursă: adaptat după U. S. Preventive Services Task Force, *Guide to Clinical Prevention Services*, 2010-2011, *www.ahrq.gov/clin/pocketetgd.htm.*

Pentru mai multe informații vezi Martin G. J.: Screening and Prevention of Disease, cap. 4, p. 29, în HPIM-18.

CAPITOLUL 214

Vaccinările și recomandări pentru călătorie

VACCINAREA

Doar câteva intervenții medicale ale secolului trecut pot rivaliza cu efectul pe care vaccinările le-au avut asupra longevității, a costurilor de îngrijire și a calității vieții.

EFECTELE VACCINURILOR

- Vaccinurile au atât un impact direct (protejează individul vaccinat împotriva infecțiilor), cât și efecte indirecte (reduc transmiterea agenților infecțioși de la persoana vaccinată la ceilalți indivizi).
- *Programele de vaccinare* încearcă să controleze, să elimine sau să eradicheze o boală infecțioasă.
  - *Programele de control* limitează efectele perturbatoare asociate cu o epidemie într-o anumită arie geografică.
  - *Programele de eliminare* necesită un blocaj în transmiterea locală susținută a unei infecții într-o zonă geografică dată, cu posibilitatea importului de cazuri sporadice din alte zone, impunând intervenții ulterioare.
  - *Programele de eradicare* sunt considerate reușite dacă eliminarea bolii poate fi susținută fără intervenții ulterioare. Variola este singura boală prevenită prin vaccinare care a fost eradicată pe tot globul; se fac eforturi considerabile pentru eradicarea poliomielitei.

STANDARDELE PRACTICE DE IMUNIZARE

- În Fig. 214-1 sunt redate schemele de vaccinare pentru diferite grupe de vârstă.
- Înainte de vaccinare, pacienții trebuie să fie testați pentru contraindicații (afecțiuni care cresc substanțial riscul de reacții adverse grave) și precauții (afecțiuni care pot crește riscul de producere a unui eveniment advers ce poate compromite capacitatea unui vaccin de a declanșa efect imun). În Tabelul

214-1 sunt redate contraindicațiile și precauțiile pentru cele mai frecvent utilizate vaccinuri la adulți.

- Un prospect cu informații despre vaccin trebuie să însoțească fiecare recipient cu vaccin; acestea sunt valabile online pe *www.cdc.gov/vaccines* și *www.immunize.org/vis/*. (Acest ultim site include și traducerea în diferite limbi).
- În SUA, orice efect advers care apare după vaccinare și care poate fi sau nu poate fi legat de vaccinare trebuie raportat la Vaccine Adverse Event Reporting Systeme (*www.vaers.hhs.gov*).

RECOMANDĂRI PENTRU PERSOANELE CARE CĂLĂTORESC

Persoanele care călătoresc trebuie să cunoască riscurile diferite în ceea ce privește sănătatea ce pot fi asociate cu destinația respectivă. Informații despre riscurile specifice fiecărei zone pot fi obținute din publicația CDC *Health Information for International Travel*, care este disponibilă pe *www.cdc.gov/travel*.

Persoanele care vor călători într-o anumită zonă trebuie să consulte un medic înainte de plecare.

Deși infecțiile contribuie substanțial la morbiditate printre persoanele care călătoresc, ele reprezintă doar aproximativ 1% dintre decese; spre deosebire de acestea, accidentele (de exemplu, accidentele de automobil, înecul sau accidentele de avion) reprezintă cauza a 22% dintre decese.

VACCINĂRILE PENTRU PERSOANELE CARE CĂLĂTORESC

Pentru persoanele care călătoresc, se recomandă trei tipuri de vaccinări:

- Vaccinările de rutină (vezi Fig. 214-1) sunt necesare indiferent de călătorie. Cu toate acestea, călătorii din Statele Unite trebuie să fie siguri că au vaccinările de rutină actualizate deoarece anumite afecțiuni (de exemplu, difteria, tetanosul, poliomielita, rujeola) pot fi dobândite mult mai probabil în afara SUA.
- Vaccinările necesare (de exemplu, pentru febra galbenă) sunt obligatorii prin reguli internaționale pentru a intra în anumite zone.
- Vaccinările recomandate (de exemplu, pentru hepatita A, febra tifoidă) trebuie efectuate, deoarece ele protejează călătorii împotriva unor afecțiuni cu risc crescut de achiziție. Tabelul 214-2 enumeră vaccinările necesare sau recomandate persoanelor care călătoresc.

PROFILAXIA MALARIEI ȘI A ALTOR INFECȚII TRANSMISE DE INSECTE

- Chimioprofilaxia împotriva malariei și alte măsuri profilactice sunt recomandate pentru persoanele care călătoresc în zone endemice, în special din cauză că aproximativ 50% dintre acestea sunt compliante la recomandările pentru profilaxia malariei.
- Schemele chimioprofilactice includ: clorochina, doxiciclina, atavaquone-proguanil sau mefloquină.
- În SUA, 90% dintre infecțiile cu *Plasmodium falciparum* apar la persoane care se întorc (sau imigrează) din Africa și Oceania.
- Destinația este utilă pentru a alege tratamentul medicamentos specific (de exemplu, dacă sunt prezente *P. falciparum* rezistente la clorochină), ca și preferințele și antecedentele medicale ale persoanei care călătorește.
- Măsurile personale de protecție împotriva înțepăturilor de țânțari [de exemplu, utilizarea de insectifuge cu DEET (25-50%), plase pentru paturi impregnate cu permethrin și zonele de dormit ecranate], în special între amurg și dimineață, pot preveni malaria și alte afecțiuni transmise de insecte (de exemplu, febra Denga).

Schema de vaccinare obligatorie

Fiecare țară are elaborat un program național de vaccinare care este obligatoriu pentru toată populația și este efectuat gratuit.

În România, calendarul de vaccinare cuprinde următoarele vaccinuri:

BCG
(profilaxia primară a tuberculozei);

DTP
(vaccin împotriva difteriei, a tetanosuluiși a tusei convulsive);

DT
(vaccin împotriva difteriei și a tetanosului);

VPOT
(vaccin împotriva poliomielitei);

HepB
(vaccin antihepatită B);

MMR
(vaccin împotriva rujeolei, a parotiditei epidemice și a rubeolei).

Vaccinurile opționale

Se fac în completarea celor obligatorii,
iar costul este suportat de persoana vaccinată:

– Hib (vaccinul împotriva *Haemophilus influenze* tip b – este obligatoriu la copii în majoritatea țărilor din Uniunea Europeana, dar nu și în România);
– vaccinarea antivariceloasă
– vaccinarea antihepatită A
– antigripală
– antipneumococică

Schema de vaccinare între 0 și 6 ani

Vârstă	Schemă
La naștere	Engerix/Euvax + BCG
2 luni	HexaCima
3 luni	Antipneumococic
4 luni	Pentaxim
5 luni	Antipneumococic
6 luni	HexaCima
7 luni	
9 luni	
12 luni	Pentaxim + Priorix (MMR)
1 an și 3 luni	
1 an și 4 luni	
1 an și 4-6 luni	Antipneumococic
1 an și 10 luni	
2 ani	
2 ani și o lună	
6 ani	Imovax Polio (în școală)

FIGURA 214-1 Scheme de vaccinare pe grupe de vârstă.

Schema de vaccinare între 7 și 26 de ani

Vârstă	Schemă	Schemă de vaccinare alternativă (opțională)
Clasa I (7 ani)	Priorix+dT	Priorix
Clasa 0/clasa a III-a (6/9 ani)	Imovax Polio	
Clasa a VIII-a (14 ani)	dT +/- Rubeolic	
11-14 ani (limita: 26 de ani)		HPV (papilomavirusul uman – cancer de col uterin) 0 și 6 luni (2 doze)
Peste 16 ani		HPV (papilomavirusul uman – cancer de col uterin) 0, 1 și 6 luni (3 doze)
Peste 16 ani		Hep B (Hepatita B) Adult (dacă nu s-a administrat anterior) 0, 1 și 6 luni sau 0, 2 și 6 luni (3 doze)
Schema mixtă (0-1-6 luni) (0-2-6 luni)		0 – Twinrix (A+B) La 1 lună – Engerix B La 6 luni – Twinrix (A + B)
Antihepatită A (se administrează dacă nu există dovada trecerii prin boală – anticorpi prezenți)		2 doze la interval de 6 luni
Antihepatită B		3 doze (0, 1 și 6 luni)

Schema de vaccinare pentru adulți

Vaccin	16-64 de ani	≥ 65 de ani
Antigripal	Anual	Anual
Antihepatită A (se administrează dacă nu există dovada trecerii prin boală – anticorpi prezenți)	2 doze la interval de 6 luni	2 doze la interval de 6 luni
Antihepatită B	3 doze (0, 1 si 6 luni)	3 doze (0, 1 și 6 luni)
Schema mixtă (0-1-6 luni) (0-2-6 luni)	0 – Twinrix (A+B) La o lună- Engerix B La 6 luni – Twinrix (A + B)	0 – Twinrix (A+B) La o lună – Engerix B La 6 luni – Twinrix (A + B)
Antipneumococic	1 doză	1 doză la 5 ani (Trebuie acordată atenție grupelor de risc: BPOC, cardiaci, diabetici, splenectomizați, imunodeprimați)
Varicelă	1 doză	1 doză (Trebuie acordată atenție pacienților imunodeprimați)
HPV	3 doze (0, 1 și 6 luni până la vârsta de 45 de ani)	–
Td În cazul în care antecedentele vaccinale nu sunt clare, în caz de plăgi tetanigene (înțepături, tăieturi în obiecte ruginite etc.) Se administrează vaccinul obligatoriu	Vaccinare la interval de 10 ani Pentru gravide: revaccinare la fiecare sarcină	-
Antimeningococic (Meningococ A+C)	1 doză	1 doză

TABELUL 214-1 CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII PENTRU CELE MAI FRECVENTE VACCINURI FOLOSITE LA ADULT

Vaccin	Contraindicații și precauții
Toate vaccinurile	**Contraindicații** Reacții alergice severe (de exemplu, șoc anafilactic) după un vaccin anterior sau la o componentă a vaccinului **Precauții** Boală acută moderată sau severă, cu sau fără febră; vaccinarea se amână până la vindecarea bolii respective
Td	**Precauții** SGB în interval de 6 săptamâni de la o doză anterioară de vaccin care conține TT Antecedente de reacție de hipersensibilitate tip Arthus după o doză anterioară de vaccin care conține TT; se amână vaccinarea ≥ 10 ani de la ultima doză de vaccin
Tdap	**Contraindicații** Antecedente de encefalopatie (de exemplu, comă sau convulsii prelungite) care nu poate fi atribuită altei cauze identificabile în interval de 7 zile de la administrarea vaccinului cu component pertussis, de exemplu DTaP sau Tdap **Precauții** SGB în interval de 6 săptamâni de la o doză anterioară de vaccin care conține TT Afecțiune neurologică instabilă (de exemplu, evenimente cerebrovasculare și sindroame encefalopatice acute) Antecedente de reacție de hipersensibilitate tip Arthus după o doză anterioară de vaccin care conține TTși/sau DT, inclusiv MCV4; se amână vaccinarea ≥ 10 ani de la ultima doză de vaccin Sarcină
HPV	**Contraindicații** Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la fungi (pentru Gardasil) **Precauții** Sarcina. Dacă sarcina este depistată după inițierea seriei de vaccinuri, se întrerupe schema de 3 doze și se reia după naștere. Dacă s-a administrat o doză de vaccin în timpul sarcinii, nu este necesară nicio intervenție.
MMR	**Contraindicații** Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la gelatină[a] sau neomicină

TABELUL 214-1 CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII PENTRU CELE MAI FRECVENTE VACCINURI FOLOSITE LA ADULT (CONTINUARE)

Vaccin	Contraindicații și precauții
MMR (continuare)	Sarcina Imunodeficiență severă cunoscută (de exemplu, tumori solide sau neoplasme sangvine; chimioterapie; imunodeficiență congenitală; tratament imunosupresiv pe termen lung, pacient cu sistem imunitar compromis din cauza infecției cu HIV) **Precauții** Persoana a primit recent (în ultimele 11 luni) produse de sânge cu conținut de anticorpi
Varicela	**Contraindicații** Sarcina Imunodeficiență severă cunoscută Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la gelatină[a] sau neomicină **Precauții** Persoana a primit recent (în ultimele 11 luni) produse de sânge cu conținut de anticorpi
Gripă, vaccin injectabil, trivalent	**Contraindicații** Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la ouă[b] **Precauții** Antecedente de SGB în interval de 6 săptamâni de la o doză anterioară de vaccin antigripal Sarcina *nu* constituie contraindicație sau precauție. Acest vaccin poate fi administrat femeilor care rămân gravide în timpul sezonului de gripă
Gripă, viu, atenuat	**Contraindicații** Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la ouă[b] Vârsta ≥ 50 de ani Sarcina Imunosupresia, inclusiv cea cauzată de medicație sau de infecția cu HIV, imunodeficiență severă cunoscută (de exemplu, tumori solide sau neoplasme sangvine, chimioterapie, imunodeficiență congenitală; tratament imunosupresiv pe termen lung la pacient cu sistem imunitar compromis din cauza infecției cu HIV) Unele afecțiuni medicale cronice, de exemplu diabet zaharat, boală pulmonară cronică (inclusiv astmul bronșic), boală cardiovasculară cronică (cu excepția hipertensiunii arteriale), boli renale, hepatice, neurologice/neuromusculare, hematologice sau metabolice Contact apropiat cu pacienți imunocompromiși sever care necesită mediu protector (de exemplu, izolare în secția de transplant medular)

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 214-1 CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII PENTRU CELE MAI FRECVENTE VACCINURI FOLOSITE LA ADULT (CONTINUARE)

Vaccin	Contraindicații și precauții
Gripă, viu, atenuat (continuare)	Contactul apropiat cu pacienți cu grad mai mic de imunosupresie (de exemplu, persoane tratate cu chimioterapice sau radioterapie care nu au fost îngrijite într-un mediu protector; pacienți infectați cu HIV) *nu* constituie contraindicație sau precauție **Precauții** Antecedente de SGB în interval de 6 săptamâni de la o doză anterioară de vaccin antigripal
Pneumococci, polizaharidic	Nu există
Hepatita A	**Precauții** Sarcina
Hepatita B	**Contraindicații** Antecedente de reacție de hipersensibilitate imediată la fungi
Meningococic conjugat	**Contraindicații** Vârsta > 55 de ani (este aprobat pentru administrare numai la persoane cu vârsta între 2 și 55 de ani) Antecedente de reacție alergică severă la cauciuc natural uscat (latex) sau la vaccinuri care conțin DT **Precauții** Antecedente de SGB
Meningococic, polizaharidic	**Contraindicații** Antecedente de reacție alergică severă la cauciuc natural uscat (latex)
Zona zoster	**Contraindicații** Vârsta < 60 de ani Sarcina Imunodeficiență severă cunoscută Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la gelatină[a] sau neomicină

[a] La persoanele cu antecedente de reacție anafilactică la gelatină sau produse care conțin gelatină, se impune prudență extremă în administrarea vaccinurilor MMR, antivaricelă și antizoster. Înainte de administrare, trebuie luată în considerare efectuarea testului cutanat de sensibilitate la gelatină. Cu toate acestea, nu au fost publicate protocoale specifice în acest scop.

[b] Pentru persoanele cu alergie la ouă, au fost publicate protocoale pentru administrarea în siguranță a vaccinului antigripal. Vezi referințele 222-224 în Fiore A. E. și colab.: MMWR Recomm Rep 57:1, 2008.

Abrevieri: DT, toxina difterică; DTaP, difterie, tetanus și pertussis; HPV, papiloma virusul uman; MMR, rujeolă, parotidită epidemic, rubeolă; SGB, sindrom Guillain-Barré; Td, toxină tetanică și difterică; Tdap, TT, toxină tetanică și difterică, și pertussis acelular; TT, toxină tetanică.

TABELUL 214-2 VACCINURI FRECVENT ADMINISTRATE PERSOANELOR CARE CĂLĂTORESC

Vaccin	Seria primară	Interval de rapel
Holeră, viu oral (CVD 105 HgR)	o doză	6 luni
Hepatită A (Havrix), 1440 enzyme immunoassay U/mL	2 doze, la interval de 6-12 luni, i.m.	Nu este necesar
Hepatită A (VAQTA, AVAXIM< EPAXAL)	2 doze, la interval de 6-12 luni, i.m.	Nu este necesar
Hepatită A/B, combinat (Twinrix)	3 doze la 0, 1 și 6-12 luni *sau* 0, 7 și 21 de zile plus rapel la un an, i.m.	Nu este necesar, excepție 12 luni (o singură dată, pentru schema accelerată)
Hepatită B (Engerix B): schemă accelerată	3 doze la 0, 1 și 2 luni *sau* 0, 7 și 21 de zile plus rapel la un an, i.m.	12 luni, o singură dată
Hepatită B (Engerix Bsau Recombivax): schemă standard	3 doze la 0, 1 și 6 luni, i.m.	Nu este necesar
Imunoglobulină (profilaxia hepatitei A)	o doză i.m.	Interval de 3-5 luni, în funcție de doza inițială
Encefalită japoneză (JE-VAX)	3 doze, la interval de o săptămână, s.c.	12-18 luni (primul rapel), apoi la 4 ani
Encefalită japoneză (Ixiaro)	2 doze, la interval de o lună, s.c.	Nu s-a stabilit încă schema optimă pentru rapel
Meningococcus, tetravalent [Menimmune (polizaharidic), Menactra, Menveo (conjugat)]	o doză, s.c.	> 3 ani (nu s-a stabilit încă schema optimă pentru rapel)
Rabie (HDCV), vaccin antirabic absorbit (RVA) sau vaccin purificat cu celule de embrion de pui (PCEC)	3 doze la 0, 7 și 21 sau 28 de zile, i.m.	Nu este necesar, cu excepția expunerii
Tifoidic T21a, oral, viu atenuat (Vivotif)	O capsulă la două zile x 4 doze	5 ani
Tifoidic Vi capsular polizaharidic, injectabil (Tphim Vi)	o doză i.m.	2 ani
Febra galbenă	o doză s.c.	10 ani

PROFILAXIA BOLILOR GASTROINTESTINALE

- Diareea, cauza principală de îmbolnăvire în rândul persoanelor care călătoresc, este o afecțiune cu durată scurtă, autolimitantă, cu toate că 20% dintre pacienți necesită repaus la pat.
- Rata incidenței per 2 săptămâni de sejur ajunge la 55% în unele zone din Africa, America Centrală și de Sud, și Asia de Sud-Est.
- Persoanele care călătoresc trebuie să consume doar alimente preparate termic, fructe și legume decojite sau preparate termic și lichide îmbuteliate sau fierte („fierbe, gătește, decojește sau uită!").
- Cele mai frecvente etiologii ale diareei călătorului sunt tulpinile toxigene și enteroagregative de *Escherichia coli*, deși *Campylobacter* și microvirusurile sunt frecvente în anumite circumstanțe.
- Persoanele care călătoresc trebuie să aibă în trusa medicală medicamente antidiareice.
  - Diareea ușoară până la moderată se poate trata cu loperamid și lichide.
  - Diareea moderată până la severă se tratează cu o singură doză dublă de fluorochinolonă sau cu același medicament administrat timp de 3 zile.
    - Frecvența crescută în Thailanda a tulpinilor de *Campylobacter* rezistente la chinolone face ca azitromicina să fie medicamentul de elecție în această țară.
    - Dacă febra și hematochezia sunt absente, se administrează loperamid în combinație cu un antibiotic.
- Profilaxia cu subsalicilat de bismut care o eficiență de 60%; în cazul anumitor pacienți (sportivi, pacienți cu diaree a călătorului repetată și cei cu boli cronice), o doză zilnică unică de chinolonă, azitromicină sau rifaximin în timpul călătoriilor care durează mai puțin de 30 de zile are o eficiență de 75-90%.

PROFILAXIA ALTOR PROBLEME LEGATE DE CĂLĂTORIE

- Persoanele care călătoresc au un risc crescut de boli cu transmitere sexuală, care pot fi prevenite prin folosirea prezervativelor.
- Schistosomiaza poate fi prevenită prin evitarea scăldatului în lacuri cu apă dulce și râuri din nord-estul Americii de Sud, Caraibe, Africa și Asia de Sud-Est.
- Leziunile asociate cu călătoriile pot fi prevenite prin precauție de bun simț: nu mergeți cu motocicleta și în vehicule publice supraaglomerate, nu circulați pe drumuri de țară după amurg în țările în curs de dezvoltare și nu consumați cantități excesive de alcool.
- Trebuie evitat mersul fără încălțăminte, având în vedere riscul de infestație cu *Strongyloides* și nematode, precum și de mușcături de șarpe.

CĂLĂTORIILE ÎN TIMPUL SARCINII

- Cea mai sigură perioadă a sarcinii în care femeia gravidă poate călători este între 18 și 24 de săptămâni de sarcină, când riscul de avort spontan sau de travaliu prematur este scăzut.
- Contraindicațiile relative pentru călătoriile internaționale în timpul sarcinii sunt: antecedente de avort, col uterin incompetent, toxemia sau prezența altor probleme medicale generale (de exemplu, insuficiență cardiacă, anemie severă).
- Zonele cu risc crescut (de exemplu, în care este obligatorie vaccinarea cu virusuri vii a călătorilor sau unde malaria cu rezistență plurimedicamentoasă este endemică) trebuie evitate în timpul sarcinii.
- Malaria la femeile gravide implică un risc semnificativ de morbiditate și deces atât pentru mamă, cât și pentru făt.

PROFILAXIA BOLILOR GASTROINTESTINALE

- Diareea, cauza principală de îmbolnăvire în rândul persoanelor care călătoresc, este o afecțiune cu durată scurtă, autolimitantă, cu toate că 20% dintre pacienți necesită repaus la pat.
- Rata incidenței per 2 săptămâni de sejur ajunge la 55% în unele zone din Africa, America Centrală și de Sud, și Asia de Sud-Est.
- Persoanele care călătoresc trebuie să consume doar alimente preparate termic, fructe și legume decojite sau preparate termic și lichide îmbuteliate sau fierte („fierbe, gătește, decojește sau uită!").
- Cele mai frecvente etiologii ale diareei călătorului sunt tulpinile toxigene și enteroagregative de *Escherichia coli*, deși *Campylobacter* și microvirusurile sunt frecvente în anumite circumstanțe.
- Persoanele care călătoresc trebuie să aibă în trusa medicală medicamente antidiareice.
  - Diareea ușoară până la moderată se poate trata cu loperamid și lichide.
  - Diareea moderată până la severă se tratează cu o singură doză dublă de fluorochinolonă sau cu același medicament administrat timp de 3 zile.
    - Frecvența crescută în Thailanda a tulpinilor de *Campylobacter* rezistente la chinolone face ca azitromicina să fie medicamentul de elecție în această țară.
    - Dacă febra și hematochezia sunt absente, se administrează loperamid în combinație cu un antibiotic.
- Profilaxia cu subsalicilat de bismut care o eficiență de 60%; în cazul anumitor pacienți (sportivi, pacienți cu diaree a călătorului repetată și cei cu boli cronice), o doză zilnică unică de chinolonă, azitromicină sau rifaximin în timpul călătoriilor care durează mai puțin de 30 de zile are o eficiență de 75-90%.

PROFILAXIA ALTOR PROBLEME LEGATE DE CĂLĂTORIE

- Persoanele care călătoresc au un risc crescut de boli cu transmitere sexuală, care pot fi prevenite prin folosirea prezervativelor.
- Schistosomiaza poate fi prevenită prin evitarea scăldatului în lacuri cu apă dulce și râuri din nord-estul Americii de Sud, Caraibe, Africa și Asia de Sud-Est.
- Leziunile asociate cu călătoriile pot fi prevenite prin precauție de bun simț: nu mergeți cu motocicleta și în vehicule publice supraaglomerate, nu circulați pe drumuri de țară după amurg în țările în curs de dezvoltare și nu consumați cantități excesive de alcool.
- Trebuie evitat mersul fără încălțăminte, având în vedere riscul de infestație cu *Strongyloides* și nematode, precum și de mușcături de șarpe.

CĂLĂTORIILE ÎN TIMPUL SARCINII

- Cea mai sigură perioadă a sarcinii în care femeia gravidă poate călători este între 18 și 24 de săptămâni de sarcină, când riscul de avort spontan sau de travaliu prematur este scăzut.
- Contraindicațiile relative pentru călătoriile internaționale în timpul sarcinii sunt: antecedente de avort, col uterin incompetent, toxemia sau prezența altor probleme medicale generale (de exemplu, insuficiență cardiacă, anemie severă).
- Zonele cu risc crescut (de exemplu, în care este obligatorie vaccinarea cu virusuri vii a călătorilor sau unde malaria cu rezistență plurimedicamentoasă este endemică) trebuie evitate în timpul sarcinii.
- Malaria la femeile gravide implică un risc semnificativ de morbiditate și deces atât pentru mamă, cât și pentru făt.

PERSOANELE CU HIV CARE CĂLĂTORESC

- Înainte de călătorie, persoanele HIV-pozitive cu număr scăzut de celule T CD4+ trebuie să solicite consiliere de la un medic specializat în bolile celor care călătoresc, în special dacă destinația este o zonă slab dezvoltată economic.
- Unele țări refuză în mod obișnuit intrarea pe teritoriul lor, a persoanelor HIV-pozitive, chiar dacă s-a demonstrat că această restricție nu a scăzut rata de transmitere a virusului.
- Pacienții HIV-pozitivi trebuie să aibă vaccinările la zi, deoarece majoritatea afecțiunilor care pot fi prevenite prin vaccinare sunt foarte severe la acest grup populațional.
- Malaria este în mod special severă la pacienții cu SIDA; încărcătura cu HIV se dublează în timpul malariei, scăzând în 8-9 săptămâni.

PROBLEME DUPĂ ÎNTOARCEREA DIN CĂLĂTORIE

- *Diareea*: după episodul de diaree a călătorului, simptomele pot persista din cauza prezenței continue a agentului patogen (de exemplu, *Giardia lamblia*) sau, mai frecvent, din cauza sechelelor postinfecțioase (de exemplu, intoleranța la lactoză sau sindromul de colon iritabil). Simptomele pot fi ameliorate prin administrarea de metronidazol pentru giardiază, printr-o dietă fără lactoză sau prin administrarea timp de câteva săptămâni de doze crescute de muciloid hidrofilic (plus un laxativ osmotic, de exemplu, lactuloză sau PEG 3350).
- *Febra*: malaria este primul diagnostic care trebuie luat în considerare la un pacient febril, recent revenit după o călătorie într-o zonă endemică. Malaria este dobândită mai frecvent în Africa, febra Denga – în Asia de Sud-Est și Caraibe, febra tifoidă – în Asia de Sud-Est, iar infecțiile cu Richettsii – în Africa de Sud.
- *Afecțiuni cutanate*: cele mai frecvente afecțiuni cutanate pe care le prezintă persoanele revenite din călătorii: piodermita, arsurile solare, înțepăturile de insecte, ulcerațiile cutanate și larva migrans cutanată; dacă acestea persistă, trebuie luat în considerare diagnosticul de leishmaniază cutanată, infecție micobacteriană sau infestație fungică.

Pentru mai multe informații, vezi Schuchat A., Jackson L. A.: Immunization Principles and Vaccine Use, cap. 122, p. 1031; și Keystone J. S., Kozarsky P. E.: Health Recommendations for International Travel, cap. 123, p. 1042, în HPIM-18.

CAPITOLUL 215

Profilaxia bolilor cardiovasculare

Bolile cardiovasculare reprezintă cauza principală de deces în țările dezvoltate; profilaxia acestora se adresează factorilor de risc aterosclerotici care pot fi influențați (Tabelul 215-1). Identificarea și controlul acestor caracteristici reduc frecvența ulterioară a evenimentelor cardiovasculare.

TABELUL 215-1 FACTORII DE RISC ATEROSCLEROTICI

Factorii de risc modificabili
Fumatul
Dislipidemiile (LDL↑ sau HDL ↓)
Hipertensiunea arterială
Diabetul zaharat
Obezitatea
Stilul de viață sedentar
Factorii de risc nemodificabili
Boala coronariană prematură la rude de gradul întâi (vârstă < 55 de ani la bărbați și < 65 de ani la femei)
Vârsta (bărbați: ≥ 45 de ani; femei ≥ 55 de ani)
Sexul masculin

FACTORII DE RISC CUNOSCUȚI

Fumatul

Fumatul creşte incidenţa şi mortalitatea asociată cu boală coronariană (BC). Studiile observaţionale au demonstrat că renunţarea la fumat reduce substanţial riscul de evenimente coronariene în câteva luni; după 3-5 ani, riscul scade până la cel al persoanelor care nu au fumat niciodată. Pacienţii trebuie întrebaţi în mod regulat despre fumat, urmat de consiliere și, dacă este necesar, administrarea de medicamente antifumat pentru a susţine renunţarea la fumat.

Tulburări lipidice

(Vezi Cap. 189). Nivelul crescut al LDL-colesterolului şi nivelul scăzut al HDL-colesterolului se asociază cu evenimente cardiovasculare. Fiecare miligram/dL de LDL seric în plus se corelează cu o creştere de 2-3% a riscului de BC; fiecare scădere de 1 mg/dL a HDL creşte acest risc cu 3-4%. Ghidurile ATP III recomandă efectuarea unui profil lipidic à jeun [colesterolul total, trigliceride, HDL, LDL (calculat sau măsurat direct)] la toţi adulţii, care trebuie repetat la fiecare 5 ani. Recomandările pentru dietă și/sau farmacologice depind de prezența sau riscul de boală coronariană și de nivelul LDL (Tabelul 215-2); tratamentul trebuie să fie mai agresiv la pacienţii cu boală coronariană diagnosticată şi la cei cu „risc echivalent" (de exemplu, prezența bolii arteriale periferice sau a diabetului zaharat). Tratamentul medicamentos este indicat când nivelul LDL depăşeşte valoarea ţintă din tabelul 215-2 cu 30 mg/dL (0,8 mmol/L). Dacă nivelul crescut al trigliceridelor [> 200 mg/dL (> 2,6 mmol/L) persistă după controlul LDL, al doilea obiectiv este de a obţine un nivel non-HDL (colesterol total minus HDL) ≤ 30 mg/dL) (0,8 mmol/L) peste valoarea ţintă listată în Tabelul 215-2. La pacienţii cu HDL scăzut izolat, se recomandă măsuri de modificare a stilului de viață: renunţarea la fumat, scăderea în greutate şi creşterea activității fizice. La pacienţii cu boală coronariană diagnosticată se ia în considerare adăugarea de derivaţi de acid fibric sau niacină pentru a creşte nivelul HDL (vezi Cap. 189).

TABELUL 215-2 LDL-COLESTEROL, OBIECTIVE ȘI LIMITE PENTRU MODIFICĂRILE TERAPEUTICE ALE STILULUI DE VIAȚĂ (TLC) ȘI ALE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ÎN DIFERITE CATEGORII DE RISC

Categorii de risc	Nivelul LDL, mmol/L (mg/dL)		
	Obiectiv	Inițierea TLC	Se ia în considerare tratamentul medicamentos
Foarte înalt	< 1,8 (< 70)	≥ 1,8 (≥ 70)	≥ 1,8 (≥ 70)
SCA sau BC w/DZ, sau FRC multipli			
Înalt	< 2,6 (< 100) [obiectiv opțional: < 1,8 (<70)]	≥ 2,6 (≥ 100)	≥ 2,6 (≥ 100) [< 2,6 (< 100): se ia în considerare tratamentul medicamentos]
BC sau risc echivalent BC (risc la 10 ani > 20%)			
Dacă LDL < 2,6 (< 100)	< 1,8 (<70)		
Moderat înalt	< 2,6 (< 100)	≥ 3,4 (≥ 130)	≥ 3,4 (≥ 130)
2+ factori de risc (risc la 10 ani, 10-20%)			[2,6-3,3 (100-129): se ia în considerare tratamentul medicamentos]
Moderat	< 3,4 (< 130)	≥ 3,4 (≥ 130)	≥ 4,1 (≥ 160)
2+ factori de risc (risc < 10%)			
Scăzut	< 4,1 (< 160)	≥ 4,1 (≥ 160)	≥ 4,9 (≥ 190)
factor de risc 0-1			

Abrevieri: SCA, sindrom coronarian acut; BC, boală coronariană; DZ, diabet zaharat; FRC, factori de risc coronarian; LDL, lipoproteine cu densitate scăzută.
Sursă: adaptat după S. Grundy și colab.: *Circulation* 110-227, 2004.

Hipertensiunea arterială

(Vezi Cap. 126). Tensiunea arterială sistolică sau diastolică > nivelul „optim" de 115/75 mmHg se asociază cu risc crescut de boală cardiovasculară; fiecare creștere cu 20 mmHg a tensiunii sistolice, sau cu 10 mmHg a tensiunii diastolice, peste valoarea „optimă" dublează riscul. Tratamentul hipertensiunii arteriale reduce frecvența accidentului vascular cerebral, a insuficienței cardiace congestive și a bolii coronariene, având ca obiectiv o tensiune arterială < 140/85 mmHg sau < 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală cronică. Frecvența evenimentelor cardiace la pacienții vârstnici cu hipertensiune sistolică izolată (TA sistolică ≥ 140 mmHg, dar diastolica < 90 mmHg) este, de asemenea, redusă prin tratamentul antihipertensiv.

Vezi Cap. 126 pentru recomandări în ceea ce privește tratamentul antihipertensiv. Pacienții cu „prehipertensiune arterială" (TA sistolică 120-139 mmHg sau TA diastolică 80-89 mmHg) trebuie să primească consiliere despre beneficiile modificării stilului de viață, ca cele enumerate în continuare (de exemplu, dietă săracă în grăsimi și bogată în legume și fructe, scădere în greutate dacă pacientul este supraponderal, reducerea consumului de alcool).

Diabetul zaharat/rezistența la insulină/sindromul metabolic

(Vezi Cap. 127 și 184). Cauza cea mai frecventă de deces la pacienții diabetici este reprezentată de afecțiunile cardiovasculare. Nivelul LDL-colesterolului la diabetici este în mod tipic aproape de medie, dar particulele LDL sunt mai mici, mai dese și mai aterogene; HDL scăzut și trigliceridele crescute sunt frecvente. Un control strict al glicemiei la pacienții cu diabet zaharat tip 2 reduce complicațiile diabetice microvasculare (retinopatie, boală renală), dar nu s-a demonstrat reducerea evenimentelor macrovasculare (boală coronariană, accident vascular cerebral). În schimb, managementul eficient al factorilor de risc asociați la pacienții diabetici (de exemplu, dislipidemia și hipertensiunea arterială) reduce incidența evenimentelor cardiovasculare și ar trebui continuat în mod susținut. Tratamentul antilipidic (statine) trebuie administrat pentru a scădea LDL la < 100 mg/dL la pacienții diabetici, chiar în absența simptomelor bolii coronariene.

Pacienții fără diabet zaharat manifest, dar cu „sindrom metabolic" (rezistență la insulină, obezitate de tip central, hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie, HDL scăzut – vezi Cap. 127) au, de asemenea, un risc crescut de evenimente cardiovasculare. Pentru reducerea prevalenței acestui sindrom, sunt importante scăderea în greutate, recomandări pentru dietă și creșterea activității fizice.

Sexul masculin/status postmenopauză

Riscul de boală coronariană este mai mare la bărbați în comparație cu femeile de aceeași vârstă aflate în premenopauză, dar riscul la femei crește accelerat după instalarea menopauzei. Tratamentul de substituție estrogenică scade nivelul LDL și crește HDL la femeile postmenopauză, iar în studiile observaționale a fost asociat cu reducerea evenimentelor coronariene. Cu toate acestea, trialurile clinice prospective nu au demonstrat aceste beneficii; tratamentul de substituție hormonală nu trebuie administrat cu scopul de a reduce riscul cardiovascular, în special la femeile în vârstă.

FACTORI DE RISC NETRADIȚIONALI

Pot fi evaluați selectiv la pacienții care nu prezintă factori de risc tradiționali prezentați mai sus și care au boală vasculară prematur instalată sau antecedente familiale puternice de boală vasculară prematură.

Homocisteină

Există o corelare gradată între nivelul homocisteinei serice, riscul de evenimente cardiovasculare și accidentul vascular cerebral. Suplimentele cu acid folic și alte vitamine B scad nivelul seric al homocisteinei, dar trialurile ciclice prospective nu au demonstrat eficacitatea acestui tratament în reducerea evenimentelor cardiace.

Inflamație

Markerii inflamatori serici, de exemplu, proteina C reactivă, care este extrem de sensibilă, se corelează cu risc crescut de evenimente coronariene. Proteina C reactivă anticipează prospectiv riscul de IM și evoluția după sindromul coronarian acut; utilitatea și rolul PCR în profilaxie, ca factor de risc independent, sunt în curs de evaluare.

Beneficiile potențiale ale altor factori de risc netradiționali (de exemplu, lipoproteine, fibrinogen) rămân nedemonstrate și controversate.

PROFILAXIE

Tratamentul antitrombotic în profilaxia primară

Tromboza la nivelul unei plăci ateromatoase lezate este cea mai frecventă cauză de evenimente coronariene acute. În trialurile de profilaxie primară, tratamentul cronic cu doze de aspirină a redus riscul primului IM la bărbaţi şi riscul de accident vascular cerebral la femei. American Heart Association recomandă tratamentul cu aspirină (75-160 mg zilnic) pentru bărbaţii şi femeile cu risc cardiovascular crescut (criteriile studiului Tramungham – pentru bărbaţii cu ≥ 10% risc la 10 ani sau pentru femeile cu ≥ 20% risc la 10 ani).

Modificările stilului de viaţă

Includ creşterea nivelului activităţii fizice (> 30 de minute zilnic de activitate fizică moderată intensă) şi modificări ale dietei (săracă în grăsimi saturate şi trans; 2-3 porţii de peşte/săptămână pentru a asigura un aport adecvat de acizi graşi omega-3; echilibru între consumul caloric şi cheltuielile energetice). De asemenea, se recomandă moderaţie în consumul de alcool (maximum 1-2 băuturi/zi).

Pentru mai multe informații, vezi Libby P.: The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis, cap. 241, p. 1938; Gaziano T. A. and Gaziano J. M.: Epidemiology of Cardiovascular Disease, cap. 225, p. 1811; și Martin G. J.: Screening and Prevention of Disease, cap. 4, p. 29, în HPIM-18.

CAPITOLUL 216

Profilaxia și detectarea precoce a cancerului

Una dintre cele mai importante funcţii ale îngrijirii medicale este de a preveni boala sau de a o descoperi cât mai devreme astfel încât tratamentul să fie mai eficient. Încă nu au fost definiţi toţi factorii de risc pentru cancer. Cu toate acestea, un număr mare dintre factorii care cresc riscul de cancer se află sub controlul fiecărei persoane. Unii dintre aceşti factori sunt enumeraţi în Tabelul 216-1. Fiecare vizită la medic este o oportunitate de a învăţa şi consolida elementele unui stil de viaţă sănătos. Screeningul pentru cancer la persoanele asimptomatice aflate la un risc mediu este o problemă complexă. Pentru a avea valoare, screeningul trebuie să detecteze boala într-un stadiu în care este mai uşor vindecabilă în comparaţie cu boala tratată după apariţia simptomelor. S-a demonstrat că screeningul salvează viaţa persoanei în cazul cancerului de col uterin sau de colon. În cazul altor neoplasme, beneficiile sunt mai puţin clare. Screeningul poate produce leziuni; complicaţiile pot fi rezultatul testelor de screening, al testelor efectuate pentru a valida un test screening pozitiv sau al tratamentelor bolii subiacente. Mai mult, calitatea vieţii poate fi afectată negativ prin testele fals-pozitive.

TABELUL 216-1 FACTORI AI STILULUI DE VIAȚĂ CARE REDUC RISCUL DE CANCER

Nu folosește niciun produs de tutun
Menținerea unei greutăți sănătoase; consumul unei diete echilibrate[a]; menținerea unui echilibru caloric
Exerciții fizice de cel puțin 3 ori pe săptămână
Prevenirea expunerii la soare
Evitarea consumului excesiv de cafea
Practicarea activității sexuale protejate; folosirea prezervativelor

[a] Nu este definită foarte exact, dar recomandările curente includ 5 porții de fructe și legume zilnic, 25 g de fibre și < 30% calorii provenite din grăsimi.

Instrumentele de screening pot fi subiective și trebuie să se bazeze pe studii prospective randomizate. *Lead-time bias* (timpul de avans diagnostic) apare când istoricul natural al bolii este neafectat de diagnostic, dar pacientul este diagnosticat precoce în evoluția bolii decât în mod normal; astfel pacientul petrece mai mult timp din durata sa de viață cunoscându-și diagnosticul. *Length bias* (influența creșterii tumorale) apare când un cancer cu creștere lentă, care nu ar fi necesitat atenție medicală, este detectat în timpul screeningului. *Supradiagnosticarea* este o formă de *length bias* în care un neoplasm este detectat când nu este în creștere și nu influențează durata supraviețuirii. *Selection bias* (erori de selecție a voluntarilor) este termenul folosit pentru situația în care persoanele care sunt voluntari în trialurile de screening sunt diferiți de populația generală. Voluntarii pot avea antecedente familiale îngrijorătoare care în prezent le crește riscul sau sunt mai grijulii în legătură cu starea lor de sănătate, ceea ce poate afecta rezultatele.

Diferitele grupuri de specialiști care evaluează și fac recomandări pentru practica de screening au utilizat diverse criterii pentru acestea (Tabelul 216-2). Absența datelor despre supraviețuire pentru un număr de boli a dus la o lipsă de consens. Sunt de remarcat în special patru domenii:

1. *Cancerul de prostată*: nivelul antigenului specific pentru prostată (PSA) este crescut în cancerul de prostată, dar un număr substanțial de cancere detectate par să nu pună viața în pericol. Nu s-a demonstrat că screeningul pentru PSA a îmbunătățit supraviețuirea. Se fac eforturi pentru a dezvolta teste mai bune (folosind în special PSA legat versus liber și rata de creștere a PSA) pentru a face distincția între cancerele letale și cele neletale.
2. *Cancerul de sân*: datele referitoare la mamografia anuală susțin utilizarea acesteia la femeile cu vârsta peste 50 de ani. Totuși, beneficiile pentru femeile cu vârsta 40-49 de ani sunt destul de mici. Un studiu a demonstrat un anumit avantaj pentru femeile care au fost testate începând cu vârsta de 40 de ani, avantaj care a apărut 15 ani mai târziu; totuși, nu este clar dacă nu s-ar fi putut obține același beneficiu dacă testarea se începea la 50 de ani. Femeile cu vârsta între 40 și 49 de ani au o incidență mai scăzută a cancerului de sân și o rată crescută a rezultatelor fals-pozitive pentru mamografie. Sunt în cercetare metode mai rafinate de screening.

TABELUL 216-2 RECOMANDĂRI DE SCREENING PENTRU SUBIECȚII ASIMPTOMATICI CU RISC NORMAL[a]

Test sau procedură	USPSTF	ACS
Sigmoidoscopie	Adulți cu vârsta de 50-75 de ani: la fiecare 5 ani („A")[b] Adulți cu vârsta de 76-85 de ani: „C" Adulți ≥ 85 de ani: „D"	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare la fiecare 5 ani
Testul hemoragiei oculte în scaun	Adulți cu vârsta de 50-75 de ani: Anual („A") Adulți cu vârsta de 76-85 de ani: „C" Adulți ≥ 85 de ani: „D"	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare anuală
Colonoscopie	Adulți cu vârsta de 50-75 de ani: la fiecare 10 ani („A") Adulți cu vârsta de 76-85 de ani: „C" Adulți ≥ 85 de ani: „D"	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare la fiecare 10 ani
Testarea ADN în materiile fecale	„I"	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare, dar intervalul este variabil
Testul imunochimic pentru materiile fecale	„I"	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare anuală
CT	„I"	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare la fiecare 5 ani
Tușeu rectal (TR)	Nu recomandă	Bărbați cu vârsta ≥ 50 de ani cu speranță de viață la 10 ani; bărbați cu vârsta ≥ 45 de ani, dacă au origine africană; sau bărbați care au o rudă de gradul I diagnosticată cu cancer de prostată la < 65 de ani; ≥ 40 de ani dacă au mai multe rude de gradul I diagnosticate cu cancer de prostată la < 65 de ani: anamneză și test PSA anual
Antigen prostatic specific (PSA)	Bărbați < 75 de ani: „I" Bărbați ≥ 75 de ani: „D"	La fel ca la TR
Test Papanicolau	Femei < 65 de ani: se face primul test Pap maximum 3 ani de la primul contact sexual sau până la 21 de ani, apoi la fiecare 3 ani („A") Femei ≥ 65 de ani, cu test Pap recent efectuat, normal: „D"	Femei < 30 de ani: se face primul test Pap la maximum 3 ani de la primul contact sexual sau până la 21 de ani. Anual pentru test Pap standard; la fiecare 2 ani pentru testul cu lichid Femei cu vârsta 30-70 de ani: la fiecare2-3 ani dacă ultimele 3 teste au fost normale

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 216-2 RECOMANDĂRI DE SCREENING PENTRU SUBIECȚII ASIMPTOMATICI CU RISC NORMAL[a] (CONTINUARE)

Test sau procedură	USPSTF	ACS
	Femei cu histerectomie totală pentru o cauză necanceroasă : „D"	Femei ≥ 70 de ani: se poate opri screeningul dacă în ultimii 10 ani testul Pap a fost normal
		Femei cu histerectomie totală pentru o cauză necanceroasă : nu se face screening
Autoexaminarea sânilor	„D"	Femei cu vârsta ≥ 20 de ani: autoexaminarea sânilor este opțională
Examinare clinică a sânilor	Femei cu vârsta ≥ 40 de ani: „I" (fără mamografie)	Femei cu vârsta de 20-40 de ani: la fiecare 3 ani
		Femei cu vârsta ≥ 40 de ani: anual
Mamografie	Femei cu vârsta de 40-49 de ani: decizia trebuie luată în fiecare caz în parte („C")	Femei cu vârsta ≥ 40 de ani: anual
	Femei cu vârsta de 50-74 de ani: la fiecare 2 ani („B")	
	Femei ≥75 de ani: („I")	
Rezonanță magnetică nucleară (RMN)	„I"	Femei cu risc de cancer mamar > 20%: screening anual cu RMN și mamografie
		Femei cu risc de cancer mamar 15-20%: discutarea opțiunii de screening anual cu RMN și mamografie
		Femei cu risc de cancer mamar < 15%: nu se face screening anual cu RMN
Examinare cutanată completă	„I"	Autoexaminare lunară; examen clinic ca parte a consultului de rutină pentru depistarea cancerului

[a] Rezumat al procedurilor de screening recomandate pentru populația generală de către U.S. Preventive Services Task Force and the American Cancer Society. Aceste recomandări se referă la persoanele asimptomatice care nu au factori de risc, alții în afară de vârstă și sex, pentru afecțiunea respectivă.

[b] Literele recomandate de USPSTF sunt definite astfel: „A": USPSTF recomandă cu insistență ca medicii să efectueze testul pacienților eligibili; „B": USPSTF recomandă cu insistență ca medicii să efectueze acel test pacienților eligibili; „C": USPSTF nu face nicio recomandare pentru sau împotriva furnizării de rutină a serviciului; „D": USPSTF nu recomandă efectuarea de rutină a testului la pacienții asimptomatici; „I": USPSTF concluzionează că dovezile sunt insuficiente pentru a recomanda efectuarea uzuală a testului.

Abrevieri: ACS, American Cancer Society; test Pap, test Papanicolau; USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force.

3. *Cancerul de colon*: determinarea anuală a sângerării oculte în scaun poate fi utilă după vârsta de 50 de ani. Colonoscopia este „standardul de aur" în detectarea cancerului colorectal, dar este scumpă și nu pare a fi rentabilă din punctul de vedere al raportului cost/eficiență la persoanele asimptomatice.
4. *Cancerul pulmonar*: radiografia pulmonară și examenul citologic al sputei par să identifice tumorile în stadii mai timpurii, dar, paradoxal, la pacienții testați nu s-a observat îmbunătățirea perioadei de supraviețuire. CT în spirală cu doză mică efectuată anual, pe o perioadă de trei ani, reduce cu 20% numărul deceselor prin cancer pulmonar la fumătorii în vârstă în comparație cu radiografia pulmonară anuală. Totuși, 90% dintre testele pozitive sunt fals-pozitive, iar supraviețuirea generală este îmbunătățită doar cu 6,7%.

PROFILAXIA CANCERULUI LA GRUPURILE CU RISC CRESCUT

CANCERUL DE SÂN

Factorii de risc sunt: vârsta, menarha precoce, nuliparitate sau prima sarcină la vârstă înaintată, index de masă corporală crescut, radiații, expunere înainte de vârsta de 30 de ani, tratament de substituție hormonală (TSH), consumul de alcool, antecedente familiale, prezența mutațiilor în BRCA 1 și BRCA 2, și istoric anterior de neoplasm mamar. Au fost dezvoltate modele de evaluare a riscului pentru a prezice posibilitatea de apariție a cancerului de sân (vezi *www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional#Section_627*).

Diagnostic

RMN-ul este un instrument de screening mai eficient decât mamografia la femeile cu factori de risc familiali pentru cancerul mamar.

Tratament

S-a demonstrat că femeile al căror risc depășește 1,66% în următorii 5 ani și care urmează tratament cu tamoxifen sau raloxifen prezintă o reducere cu 50% a frecvenței cancerului mamar. În general, inhibitorii de aromatază sunt superiori tamoxifenului în tratamentul adjuvant al cancerului mamar hormono-sensibil, iar exemestanul reduce riscul de cancer mamar cu 65% la femeile în postmenopauză cu risc crescut. Femeile care au antecedente heredocolaterale puternice trebuie testate pentru mutații BRCA 1 și BRCA 2. Aceste mutații cresc probabilitatea de a dezvolta cancer de sân cu peste 80%. Mastectomia bilaterală profilactică previne cel puțin 90% dintre cancere, dar este o metodă de prevenție mai radicală în comparație cu tratamentul uzual al bolii. În plus, salpingo-ovarectomia bilaterală reduce riscul de cancer ovarian și de trompe uterine cu aproximativ 96% la femeile cu mutații BRCA 1 și BRCA 2.

CANCERUL COLORECTAL

Factorii de risc includ: dieta bogată în grăsimi saturate și săracă în fructe și legume, fumatul și consumul de alcool; factorii de risc mai puternici, dar mai rari, sunt: prezența bolii inflamatorii intestinale sau a afecțiunilor genetice, cum ar fi polipoza familială (mutații autozomal dominante ale liniei germinale în APC) și cancerul colorectal monopolipozic ereditar (mutații ADN la nivelul genelor care intervin în repararea erorilor – hMSH 2 și hMLH 1).

Tratament

În cazul pacienților cu colită ulcerativă și polipoză familială se efectuează colectomia totală. În polipoza familială, medicamentele antiinflamatorii

nesteroidiene (AINS) reduc numărul şi dimensiunile polipilor. Celecoxibul, sulindacul şi chiar aspirina par a fi eficiente, iar celecoxibul este aprobat de Food and Drug Administration pentru această indicaţie. Suplimentele cu calciu scad recurenţa adenoamelor, dar încă nu este demonstrat că scad riscul de cancer colorectal şi îmbunătăţesc supravieţuirea. Women's Health Study a arătat o reducere semnificativă a riscului de cancer colorectal la femeile care iau TSH, dar creşterea frecvenţei evenimentelor trombotice şi a cancerului de sân contrabalansează acest beneficiu. În prezent, se efectuează studii pentru a evalua AINS cu sau fără inhibitori ai receptorului factorului de creştere epidermică (EGF) în alte grupuri de risc.

CANCERUL PULMONAR

Factorii de risc includ: fumatul, expunerea la radiații, asbestoza, radonul.

Tratament

Singura măsură profilactică este renunţarea la fumat (Cap. 217). În prezent, sunt evaluate AINS şi inhibitorii receptorului EGF. Carotenoizii, seleniul, retinoizii şi α-tocoferolul nu s-au dovedit eficienți.

CANCERUL DE PROSTATĂ

Factorii de risc includ: vârsta, antecedentele heredocolaterale şi eventual aportul alimentar de grăsimi. Americanii de origine africană au un risc crescut de cancer de prostată. Această afecţiune are o prevalenţă crescută, fiind descoperită la autopsia a 70-80% dintre bărbaţii cu vârsta peste 70 de ani.

Tratament

La bărbaţii cu vârsta peste 55 de ani, cu tuşeu rectal normal şi nivel al PSA < 3 ng/mL, administrarea zilnică de finesterid reduce incidenţa cancerului de prostată cu 25%. De asemenea, finesteridul previne progresia hiperplaziei benigne de prostată. Cu toate acestea, unii bărbaţi prezintă scăderea libidoului ca efect secundar. Scorul Gleason al tumorii la bărbaţii care iau finesterid profilactic a fost puţin mai mare decât martorul; totuşi, deprivarea androgenică alterează morfologia celulelor şi nu este clar încă dacă scorul Gleason este un indicator fiabil al agresivităţii tumorii în cazul deprivării de androgeni. Dutasteridul, un alt inhibitor de 5α-reductază, are efecte similare. FDA a revizuit datele şi a concluzionat că reducerea riscului apare în primul rând la grupul de pacienţi cu tumori de grad scăzut al căror risc de cancer de prostată este neclar. O tumoră suplimentară de grad înalt apare pentru 3-4 tumori de grad scăzut înlăturate. Este necesară o urmărire atentă pentru a vedea dacă tumorile de grad înalt apărute în timpul tratamentului profilactic au comportament agresiv similar cu al celor apărute în absenţa blocajului hormonal profilactic.

CANCERUL DE COL UTERIN

Factorii de risc includ: vârsta timpurie a începerii activităţii sexuale, parteneri sexuali multipli, fumatul şi infecţiile cu papilomavirusul uman (HPV) tip 16, 18, 45 şi 56.

Tratament

Efectuarea regulată a testului Papanicolau poate detecta aproape toate cazurile de leziune premalignă numită *neoplazie cervicală intraepitelială*. Netratată,

această leziune poate progresa la carcinom *in situ* şi cancer cervical invaziv. Excizia chirurgicală, crioterapia sau laserterapia, sunt opţiuni de tratament, fiind eficiente în 80% dintre cazuri. Riscul de recurenţă este mai mare la femeile cu vârsta peste 30 de ani, care au antecedente de infecţie cu HPV şi cele care au primit anterior tratament pentru aceeaşi afecţiune. Vaccinul (Gardasil) care conţine antigene ale tulpinilor 6, 11, 16 şi 18 s-a dovedit 100% eficient în prevenirea infecţiilor cu aceste tulpini HPV. Vaccinul este recomandat tuturor fetelor cu vârsta între 9 şi 16 ani, şi ar putea preveni până la 70% dintre toate cancerele de col uterin; vaccinul nu este eficient după ce infecţia a fost diagnosticată.

CANCERUL DE CAP ȘI DE GÂT

Factorii de risc includ: fumatul, consumul de alcool și, posibil, infecția cu HPV.

Tratament

Leucoplazia orală (leziunile albe de la nivelul mucoasei orale, apare la 1-2 persoane din 1000, 2-3% dintre acești pacienți dezvoltând cancere de cap și gât. Regresia spontană a leucoplaziei orale apare la 30-40% dintre pacienți. Tratamentul cu retinoizi (acid retinoic 13-*cis*) poate crește rata de regresie. Vitamina A induce remisia completă la aproximativ 50% dintre pacienți. Administrarea de retinoizi pacienților diagnosticați deja cu cancer de cap și de gât, și care au beneficiat de tratament local definitiv nu a demonstrat rezultate concludente. Studiile inițiale au susținut că retinoizii împiedică dezvoltarea unei a doua tumori primare, o caracteristică comună a acestui tip de cancer. Cu toate acestea, studiile extinse randomizate nu au confirmat aceste beneficii. În prezent, se desfășoară studii asupra combinației retinoizi și AINS cu sau fără inhibitori ai receptorului EGF.

EDUCAȚIA PACIENTULUI ÎN DETECȚIA PRECOCE A CANCERULUI

Pacienții pot fi învățați să fie atenți la semne precoce de avertizare. American Cancer Society a identificat șapte semne majore de avertizare pentru cancer.

- O modificare a defecaţiei sau a urinării
- O faringită trenantă
- Sângerare sau secreţie vaginală neobişnuită
- Un nodul detectat la nivelul sânului sau în altă zonă a organismului
- Indigestie cronică sau dificultăţi de înghiţire
- Modificări evidente la nivelul unui neg sau aluniţă
- Tuse sau răguşeală persistente

Pentru mai multe informații, vezi Crosswell J. M., Brawley O. W., Kramer B. S.: Prevention and Early Detection of Cancer, cap. 82, p. 655, în HPIM-18.

CAPITOLUL 217

Renunțarea la fumat

În Statele Unite, peste 400 000 de indivizi decedează prematur în fiecare an din cauza ţigarielor; acest lucru reprezintă aproximativ unul din fiecare cinci decese din Statele Unite. Dacă nu vor renunţa, aproximativ 40% dintre fumătorii de ţigări vor muri prematur datorită fumatului; principalele boli cauzate de fumat sunt prezentate în Tabelul 217-1.

ABORDAREA PACIENTULUI Dependenţa de nicotină

Toţi pacienţii trebuie întrebaţi dacă fumează, dacă au încercat şi dacă sunt în prezent interesaţi să renunţe la fumat; cei care nu doresc acest lucru trebuie încurajaţi şi motivaţi să renunţe. Medicul trebuie să le transmită un mesaj clar, puternic şi personalizat prin care să le explice că fumatul este o problemă importantă de sănătate. Trebuie negociată o dată de renunţare, în următoarele câteva săptămâni, iar pacientul ar trebui contactat de către personalul cabinetului în preajma zilei de renunţare pentru a urmări progresul acestuia. Introducerea în practica medicală curentă a măsurilor de asistenţă pentru renunţarea la fumat necesită câteva schimbări în infrastructura serviciilor de sănătate. Modificări simple precum:

- Adăugarea unor întrebări despre fumat şi despre dorinţa de a renunţa în chestionarele completate la internare.
- Interogarea pacienţilor dacă fumează ca parte a evaluării iniţiale a semnelor vitale efectuate de către personalul medical.
- Notarea obiceiului de a fuma ca o problemă în fişa medicală.
- Automatizarea contactării pacientului în ziua stabilită pentru oprirea fumatului.

TRATAMENT Dependenţa de nicotină

- Recomandările practicii clinice sugerează o varietate de intervenţii farmacologice şi nefarmacologice pentru stoparea fumatului (Tabel 217-2).
- Există diverse produse de suplinire a nicotinei, incluzând plasturi, gumă de mestecat şi comprimate cu nicotină care pot fi procurate fără prescripţie medicală, precum şi inhalatori orali şi nazali cu nicotină disponibili cu prescripţie medicală. Aceste produse pot fi utilizate până la 3-6 luni, iar unele sunt realizate astfel încât să permită o reducere treptată a dozei odată cu creşterea duratei de abstinenţă.
- Antidepresivele, cum ar fi bupropiona (300 mg administrate în doze divizate timp de până la 6 luni) şi vareniclina, un agonist parţial al receptorului nicotinic de acetilcolină (doza iniţială de 0,5 mg/zi, crescând până la 1 mg de două ori pe zi în ziua a 8-a; durata tratamentului este de până la 6 luni), s-au dovedit eficiente. Antidepresivele sunt mai eficiente la pacienţii cu antecedente personale de simptome depresive.

TABELUL 217-1 RISCURILE RELATIVE PENTRU FUMĂTORII DE ȚIGĂRI

Boală sau condiție	Fumători în prezent	
	Bărbați	Femei
Boală cardiacă coronariană		
Vârsta de 35-64 de ani	2,8	3,1
Vârsta ≥65 de ani	1,5	1,6
Boală cerebrovasculară		
Vârsta de 35-64 de ani	3,3	4
Vârsta ≥65 de ani	1,6	1,5
Anevrism aortic	6,2	7,1
Bronhopneumopatie obstructivă cronică	10,6	13,1
Neoplasm		
Plămân	23,3	12,7
Laringe	14,6	13
Buze, cavitate orală, faringe	10,9	5,1
Esofag	6,8	7,8
Vezică urinară, alte căi urinare	3,3	2,2
Rinichi	2,7	1,3
Pancreas	2,3	2,3
Stomac	2	1,4
Col uterin		1,6
Leucemie mieloidă acută	1,4	1,4
Sindromul de moarte subită a sugarului		2,3
Sindromul de detresă respiratorie a sugarului		1,3
Greutate mică la naștere		1,8

- Clonidina sau nortriptilina pot fi utile la pacienții la care a eșuat tratamentul farmacologic de primă linie.
- Recomandările curente sunt de a oferi tratament farmacologic, de obicei terapie de substituție a nicotinei sau vareniclină, tuturor celor ce îl acceptă și de a oferi consiliere și alte forme de ajutor care trebuie să facă parte din încercarea de a renunța.

PROFILAXIA

Aproximativ 90% dintre indivizii care vor deveni fumători de țigări încep acest obicei în timpul adolescenței. Prevenția inițierii fumatului trebuie să înceapă din timp, de preferat în anii de școală primară. Medicii care tratează adolescenții ar trebui să conștientizeze prevalența acestei probleme și să întrebe toți adolescenții dacă au încercat să fumeze sau dacă utilizează tutun în prezent, să sublinieze faptul că majoritatea adolescenților și adulților nu fumează și să explice că toate formele de tutun creează dependență și sunt dăunătoare.

TABELUL 217-2 GHIDURI DE PRACTICĂ CLINICĂ

Măsurile luate de doctor

Întreabă: identifică sistematic toți consumatorii de tutun la fiecare vizită

Sfătuiește: îndeamnă convingător toți fumătorii să renunțe

Identifică fumătorii dispuși să renunțe

Asistă pacientul de-a lungul procesului de renunțare

Planifică contactarea pacientului pentru a-i urmări evoluția

Intervenții farmacologice eficiente[a]

Terapii de primă linie

- Nicotină sub formă de gumă de mestecat (1,5)
- Nicotină sub formă de plasture (1,9)
- Nicotină cu inhalare nazală (2,7)
- Nicotină cu inhalare orală (2,5)
- Nicotină sub formă de tablete (2,0)
- Bupropionă (2,1)
- Vareniclină (2,7)

Terapii de linia a doua

- Clonidină (2,1)
- Nortriptilină (3,2)

Alte intervenții eficiente[a]

Consiliere realizată de medic sau de alt personal medical (10 minute) (1,3)

Programe intensive de renunțare la fumat (cel puțin 4-7 sesiuni cu durata de 20-30 de minute, pe o perioadă de cel puțin 2, dar preferabil, 8 săptămâni) (2,3)

Sistem de identificare a statusului de fumător bazat pe clinică (3,1)

Consiliere realizată de către persoane care nu fac parte din cadrul medical și suportul social al familiei și al prietenilor

Consiliere telefonică (1,2)

[a] Valoarea numerică înscrisă după numele intervenției reprezintă rata de succes a renunțării raportată la lipsa intervenției.

Pentru mai multe informații, vezi Burns D. M.: Nicotine Addiction, cap. 395, p. 3560, în HPIM-18.

CAPITOLUL 218
Sănătatea femeilor

Cele mai frecvente cauze de deces la bărbaţi şi la femei sunt bolile cardiace şi cancerul; cancerul pulmonar este cauza principală de deces, chiar dacă se crede că neoplasmul de sân este cea mai frecventă cauză la femei. Această percepţie greşită perpetuează atenţia inadecvată acordată factorilor de risc modificabili la femei (de exemplu, dislipidemia, hipertensiunea arterială şi fumatul). Mai mult, deoarece femeile din SUA trăiesc cu 5,1 ani (în medie) mai mult decât bărbaţii, cea mai mare parte a încărcăturii patologice pentru multe dintre afecţiunile legate de vârstă (de exemplu, hipertensiunea arterială, boala Alzheimer) revine la femei. Pentru mai multe informaţii despre tranziţia la menopauză şi tratamentul de substituţie hormonală, vezi Cap. 186.

DIFERENŢELE DE SEX ÎN SĂNĂTATE ŞI BOALĂ

BOALA ALZHEIMER (VEZI ŞI CAP. 194)

Boala Alzheimer (BA) afectează de două ori mai multe femei decât bărbaţi, din cauza duratei de viaţă mai mari la femei şi a diferenţelor între sexe în ceea ce priveşte mărimea, structura şi organizarea funcţională a creierului. Tratamentul de substituţie hormonală poate agrava deteriorarea cognitivă şi evoluţia BA.

BOALA CORONARIANĂ (VEZI ŞI CAP. 128-130)

Boala coronariană (BC) se manifestă diferit la femei, care sunt de obicei cu 10-15 ani mai în vârstă decât bărbaţii cu BC, şi este mult mai probabil să fie asociată cu alte afecţiuni (hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă congestivă şi diabet zaharat). Frecvent, femeile prezintă simptome atipice (de exemplu, greaţă, vărsături, indigestie şi dureri în zona toracică postero-superioară). Medicii sunt mai puţin susceptibili în a suspecta boala cardiacă la femeile cu durere toracică şi de a efectua proceduri diagnostice şi terapeutice cardiace la femei. Factorii de risc convenţionali pentru BC sunt similari la femei şi la bărbaţi, deşi femeile primesc mai puţine intervenţii pentru factorii de risc modificabili în comparaţie cu bărbaţii. O creştere marcantă a incidenţei BC după menopauză sau ovarectomie sugerează că estrogenii endogeni sunt cardioprotectori. Totuşi, nu s-a demonstrat în studii controlate că tratamentul de substituţie hormonală la femeile în postmenopauză este cardioprotector (de exemplu, Women's Health Initiative şi alte trialuri randomizate). Tratamentul cu estrogeni plus progesteron a fost asociat cu creşterea incidenţei evenimentelor cardiovasculare. Discrepanţa între estrogenul endogen şi exogen nu este înţeleasă bine, dar poate fi legată de efectele nocive ale expunerii tardive la estrogen după o perioadă de deficit estrogenic.

DIABETUL ZAHARAT (VEZI ŞI CAP. 184)

Prevalenţa diabetului zaharat (DZ) tip 2 este similară la bărbaţi şi la femei. Sindromul ovarelor polichistice şi diabetul zaharat gestaţional sunt afecţiuni frecvente la femeile în premenopauză cu risc pentru DZ tip 2. Femeile diabetice în premenopauză au acelaşi risc pentru BC ca bărbaţii.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (VEZI ȘI CAP. 126)

Hipertensiunea arterială, ca afecțiune legată de vârstă, este mai frecventă la femei față de bărbați după vârsta de 60 de ani. Medicamentele antihipertensive sunt la fel de eficiente la femei și la bărbați; totuși, femeile prezintă mai multe efecte secundare.

AFECȚIUNILE AUTOIMUNE (VEZI ȘI CAP. 169)

Majoritatea bolilor autoimune apar mai frecvent la femei în comparație cu bărbații; acestea includ: boli autoimune tiroidiene și hepatice, lupus, artrită reumatoidă, sclerodermie, scleroză multiplă și purpură trombocitopenică idiopatică. Mecanismul acestor diferențe de sex este încă necunoscut.

INFECȚIA CU HIV (VEZI ȘI CAP. 114)

Contactul heterosexual cu un partener cu risc este cea mai rapidă modalitate de transmitere a HIV, femeile fiind mai predispune la infecția cu HIV decât bărbații. Femeile HIV-pozitive prezintă o scădere mai rapidă a numărului de celule CD4 în comparație cu bărbații. Alte boli cu transmitere sexuală, cum ar fi infecția chlamidiană și gonoreea, sunt cauze importante de infertilitate la femei, iar infecția cu papilomavirusul uman predispune la cancer de col uterin.

OBEZITATEA (VEZI ȘI CAP. 183)

Prevalența obezității este mai mare la femei decât la bărbați, în parte din cauza factorilor de sarcină și a menopauzei. În plus, distribuția grăsimii corporale diferă în funcție de sex, urmând un pattern gluteal și femural (ginoid) la femei, și central și în partea superioară a corpului (android) la bărbați. Distribuția androidă a grăsimii implică un risc crescut pentru sindromul metabolic, diabet zaharat și boli cardiovasculare. Obezitatea crește riscul de cancer mamar și endometrial la femeile în premenopauză, în parte din cauza aromatizării androgenilor în estronă la nivelul țesutului adipos.

OSTEOPOROZA (VEZI ȘI CAP. 188)

Osteoproza este mult mai frecventă la femeile în postmenopauză în comparație cu bărbații de aceeași vârstă, deoarece bărbații acumulează mai multă masă osoasă în tinerețe și pierd os mult mai lent, în special după vârsta de 50 de ani, când la femeile în postmenopauză apare pierderea accelerată de os. În plus, diferențele în ceea ce privește aportul de calciu, vitamina D și nivelul de estrogen contribuie la diferențele legate de sex în formarea și pierderea de masă osoasă. Deficitul de vitamină D este prezent la un număr mare dintre femeile vârstnice care trăiesc în Emisfera Nordică. Fractura osteoporotică de șold este cauza principală de morbiditate și o importantă cauză de mortalitate la femeile vârstnice.

FARMACOLOGIE

În medie, femeile au o greutate mai mică, organe mai mici, un procent mai mare de grăsime corporală și conținut de apă corporală totală mai scăzut în comparație cu bărbații. Steroizii gonodali, fazele ciclului menstrual și sarcina pot afecta metabolismul și acțiunea medicamentelor. De asemenea, femeile iau mai multe medicamente în comparație cu bărbații, inclusiv medicamentele eliberate fără rețetă și suplimente. Utilizarea mai largă a medicamentelor în combinație cu diferențele biologice explică frecvența mai mare a efectelor secundare ale medicamentelor la femei față de bărbați.

AFECȚIUNILE PSIHICE (VEZI ȘI CAP. 208 ȘI 210)

Depresia, tulburările anxioase și alimentare (bulimia și anorexia nervoasă) sunt mai frecvente la femei față de bărbați. Depresia apare la 10% dintre femei în perioada sarcinii și la 10-15% dintre femei în perioada postpartum.

TULBURĂRILE DE SOMN (VEZI ȘI CAP. 62)

În timpul somnului, femeile prezintă o activitate crescută a undelor lente, diferențe în sincronizarea activității delta și o creștere a numărului de fusuri de somn. Ele au o prevalență mai scăzută a apneei în somn în comparație cu bărbații, o caracteristică ce poate fi legată de nivelul scăzut de androgeni.

ABUZUL DE SUBSTANȚE ȘI FUMATUL (VEZI ȘI CAP. 211 ȘI 217)

Abuzul de substanțe este mai frecvent la bărbați față de femei. Cu toate acestea, alcoolismul la femei este mai puțin probabil să fie diagnosticat în comparație cu bărbații; femeile alcoolice solicită mai rar ajutor și, când fac acest lucru, vor cere ajutorul unui medic, apelând mai rar la un grup de ajutor. Femeile alcoolice consumă mai puțin alcool în comparație cu bărbații, dar prezintă același grad de afectare. Abuzul de alcool determină riscuri speciale la femei, afectând fertilitatea și sănătatea copilului (sindromul alcoolismului fetal). Chiar și consumul de cantități moderate de alcool crește riscul de cancer de sân, hipertensiune arterială și accident vascular cerebral la femei. Numărul bărbaților care fumează este mai mare decât al femeilor fumătoare, dar prevalența fumatului scade mai rapid la bărbați față de femei. Efectele fumatului asupra bolii pulmonare (BPOC și cancer) sunt mai pronunțate la femei față de bărbați.

VIOLENȚA DOMESTICĂ

Violența domestică este cea mai comună cauză de leziuni fizice la femei. Femeile abuzate fizic prezintă: dureri abdominale cronice, cefalee, abuz de substanțe și tulburări de alimentație, pe lângă manifestările evidente, cum ar fi traumatismul. Agresiunea sexuală este una dintre cele mai frecvente crime împotriva femeii (în SUA una din cinci femei este agresată sexual) și este mai probabil comisă de soț, ex-soț sau o cunoștință decât un străin..

Pentru mai multe informații, vezi Dunaif A.: Women's Health, cap. 6, p. 50, în HPIM-18.

CAPITOLUL 219

Reacțiile secundare ale medicamentelor

Reacțiile secundare ale medicamentelor sunt printre cele mai frecvente probleme întâlnite în practica clinică și reprezintă o cauză frecventă de spitalizare. Apar mai frecvent la pacienții tratați cu mai multe medicamente și sunt cauzate de:

- greșeli în autoadministrarea medicamentelor prescrise (mai ales la vârstnici);
- exagerarea efectului farmacologic țintă (de exemplu, hipotensiune la un pacient care primește medicamente antihipertensive);
- administrarea concomitentă de medicamente cu efecte sinergice (de exemplu, aspirină și warfarină);
- reacții citotoxice (de exemplu, necroză hepatică produsă de acetaminofen);
- mecanisme imunologice (de exemplu, trombocitopenia, indusă de chinidină, LES indus de hidralazină);
- defecte enzimatice determinate genetic (de exemplu, anemia hemolitică indusă de primaquină în deficiența de GGPD);
- reacții idiosincrazice (de exemplu, anemia aplastică indusă de cloramfenicol).

Identificare

Anamneza are importanță foarte mare. Trebuie luate în considerare:

- medicamentele și agenții topici eliberați fără rețetă ca potențiali declanșatori;
- reacție anterioară la același medicament;
- asocierea temporală între administrarea medicamentului și apariția manifestărilor clinice;
- dispariția manifestărilor când medicamentul este oprit sau se reduce doza;
- reapariția manifestărilor când este reluată administrarea (dar cu prudență pentru evitarea unor reacții grave);
- *rareori* apar: (1) anomalii iochimice; de exemplu, deficiența de GGPD eritrocitară ca și cauză de anemie hemolitică indusă medicamentos; (2) anticorpi serici anormali la pacienții cu agranulocitoză, trombocitopenie sau anemie hemolitică.

În Tabelul 219-1 sunt listate unele manifestări clinice ale efectelor secundare medicamentoase; nu este considerat complet sau exhaustiv.

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE

Manifestări sistemice	
Anafilactice	**Angioedem**
Cefalosporine	Inhibitori ECA
Dextran	**Lupus eritematos indus de medicamente**
Insulină	Cefalosporine

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări sistemice

- Medicamente cu iod sau substanțe de contrast
- Lidocaină
- Peniciline
- Procaină
- Fenitoină
- Procainamidă
- Chinidină
- Sulfonamide
- Tiouracil

Febră

- Acid aminosalicilic
- Amfotericină B
- Antihistaminice
- Peniciline
- Hidralazină
- Ioduri
- Izoniazidă
- Metildopa

Hiperpirexie

- Antipsihotice

Boala serului

- Aspirină
- Peniciline
- Propiltiouracil
- Sulfonamide

Manifestări endocrine

Sindrom addisonian

- Busulfan
- Ketoconazol

Galactoree (pot cauza și amenoree)

- Metildopa
- Fenotiazine
- Antidepresive triciclice

Ginecomastie

- Antagoniști ai canalelor de calciu
- Digitală
- Estrogeni
- Griseofulvină
- Izoniazidă
- Metildopa
- Fenitoină
- Spironolactonă
- Testosteron

Disfuncții sexuale

- Beta-blocante
- Clonidină
- Diuretice
- Guanetidină
- Litiu
- Tranchilizante majore
- Metildopa
- Anticoncepționale orale
- Sedative

Teste funcționale tiroidiene, afecțiuni ale

- Acetazolamidă
- Amiodoronă
- Clopropamidă
- Clofibrat
- Colestipol și acid nicotinic
- Săruri de aur
- Ioduri
- Litiu
- Anticoncepționale orale
- Fenotiazine
- Fenilbutazonă
- Fenitoină
- Sulfonamide
- Tolbutamidă

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări metabolice

Hiperbilirubinemie
- Rifampicină

Hipercalcemie
- Antiacide cu baze absorbabile
- Tiazide
- Vitamina D

Hiperglicemie
- Clortalidonă
- Diazoxid
- Encainidă
- Acid etacrinic
- Furosemid
- Glucocorticoizi
- Hormon de creștere
- Preparate cu potasiu, inclusiv substituent de sare
- Săruiri de potasiu în medicamente
- Spironolactonă
- Succinilcolină
- Triamteren

Hipokaliemie
- Alcaloză indusă de baze
- Amfotericină B
- Diuretice
- Gentamicină
- Insulină
- Abuz de laxative
- Mineralocorticoizi, unii glucocorticoizi
- Diuretice osmotice
- Simpaticomimetice
- Tetraciclină
- Teofilină
- Vitamina B_{12}

Hiperuricemie
- Aspirină
- Citotoxice
- Anticoncepționale orale
- Tiazide

Hipoglicemie
- Insulină
- Hipoglicemiante orale
- Chinidină

Hiperkaliemie
- Inhibitori ECA
- Amilorid
- Citotoxice
- Supradoză de digitală
- Heparină
- Litiu
- Acid etacrinic
- Furosemid
- Alimentație în exces
- Tiazide

Hiponatremie
1. Diluțională
   - Carbamezapină
   - Clorpropamidă
   - Ciclofosfamidă
   - Diuretice
   - Vincristină
2. Depleție de sare
   - Diuretice
   - Clisme
   - Manitol

Acidoză metabolică
- Acetazolamidă
- Paraldehidă
- Salicilați
- Spironolactonă

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări cutanate

Acnee
- Steroizi anabolici și androgenici
- Bromuri
- Glucocorticoizi
- Ioduri
- Izoniazidă
- Anticoncepționale orale

Alopecie
- Citotoxice
- Etionamidă
- Heparină
- Anticoncepționale orale (stopare)

Eczemă
- Captopril
- Creme și loțiuni protectoare
- Lanolină
- Antihistaminice topice
- Antimicrobiene topice
- Anestezice locale

Eritem multiform sau sindromul Stevens-Johnson
- Barbiturice
- Clorpropamidă
- Codeină
- Peniciline
- Fenilbutazonă
- Fenitoină
- Clorochină și alte antimalarice
- Corticotropină
- Ciclofosfamidă
- Săruri de aur
- Hipervitaminoza A
- Anticoncepționale orale
- Fenotiazine

Erupții lichinoide
- Acid aminosalicilic
- Salicilați
- Sulfonamide
- Sulfone
- Tetracicline
- Tiazide

Eritem nodos
- Anticoncepționale orale
- Peniciline
- Sulfonamide

Dermatită exfoliativă
- Barbiturice
- Săruri de aur
- Peniciline
- Fenilbutazonă
- Fenitoină
- Chinidină
- Sulfonamide

Erupții medicamentoase fixe
- Barbiturice
- Captopril
- Fenilbutazonă
- Chinină
- Salicilați
- Sulfonamidă

Hiperpigmentare
- Bleomicină
- Busulfan
- Aspirină
- Glucocorticoizi

Erupții nespecifice
- Alopurinol
- Ampicilină
- Barbiturice
- Indapamidă
- Metildopa
- Fenitoină

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACŢIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări cutanate	
Antimalarice	**Necroză cutanată**
Clorpropamide	Warfarină
Săruri de aur	**Necroliză toxică epidemică (buloasă)**
Metildopa	Alopurinol
Fenotiazine	Barbiturice
Fotodermatită	Bromuri
Captopril	Ioduri
Clordiazepoxid	Acid nalidixic
Furosemid	Peniciline
Griseofulvină	Fenilbutazonă
Acid nalidixic	Fenitoină
Anticoncepţionale orale	Sulfonamide
Fenotiazină	**Urticarie**
Sulfonamide	Aspirină
Sulfonilureice	Barbiturice
Tetracicline, în special demeclo-ciclină	Captopril
Tiazide	Enalapril
Purpura (vezi şi **Trombocitopenia**)	Peniciline
Alopurinol	Sulfonamide
Ampicilină	
Manifestări hematologice	
Agranulocitoză vezi şi **Pancitopenia**)	**Tulburări de coagulare/ hipotrombinemie**
Captopril	Cefamandol
Carbimazol	Cefoperazonă
Cloramfenicol	Moxalactam
Citotoxice	**Eozinofilie**
Săruri de aur	Acid aminosalicilic
Indometacin	Clorpropamidă
Metimazol	Eritromicină estolat
Oxifenbutazonă	Imipamină
Fenotiazine	L-triptofan
Fenilbutazonă	Metrotrexat
Propiltiuoracil	

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări hematologice

Sulfonamide

Tolbutamină

Antidepresive triciclice

Anemia nemolitică

Acid aminosalicilic

Cefalosporine

Clorpromazină

Dapsonă

Insulină

Isoniazidă

Levodopa

Acid mefenamic

Melfalan

Metildopa

Peniciline

Fenacetin

Procainamide

Chinidină

Rifampicină

Sulfonamide

Anemia hemolitică în deficitul de GGPD

Vezi Tabelul 68-3

Leucocitoză

Glucocorticoizi

Litiu

Limfadenopatie

Fenitoină

Primidonă

Anemia megaloblastică

Antagoniști ai acidului folic

Oxid de azot

Anticoncepționale orale

Fenobarbital

Fenitoină

Primidonă

Nitrofurantion

Procarbazimă

Sulfonamide

Citotoxice

Săruri de aur

Mefenitoin

Fenilbutazonă

Fenitoină

Quinacrină

Sulfonamide

Trimetadion

Zidovudină (AZT)

Aplatua eritrocitară pură

Azatioprină

Clorpropamid

Izoniazidă

Fenitoină

Trombocitopania (vezi și **Pancitopenia**)

Acetazolamină

Aspirină

Carbamazepină

Carbenicilină

Clorpropamid

Clortalidon

Furosemid

Săruri de aur

Heparină

Indometacin

Izoniazidă

Metildopa

Moxalactam

Fenilbutazonă

Fenitoină și alte hidantoine

Chinidină

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări hematologice	
Triamteren	Chinină
Trimetoprim	Tiazide
Pancitopenie (anemia aplastică)	Ticarcilină
Carbamazepină	
Cloramfenicol	
Manifestări cardiovasculare	
Exacerbarea anginei pectorale	**Aritmii**
Alfa-blocante	Adriamicină
Stoparea beta-blocantelor	Antiaritmice
Ergotamină	Atropină
Tiroxină în exces	Anticolinesterazice
Hidralazină	Beta-blocante
Metisergid	Digitală
Minoxidil	Emetină
Nifedipină	Litiu
Oxitocină	Fenotiazine
Vasopresină	Simpaticomimetice
Hormon tiroidian	Diuretice
Antidepresive triciclice	Levodopa
Verapamil	Morfină
Bloc AV	Nitroglicerină
Clonidină	Fenotiazine
Metildopa	Protamină
Verapamil	Chinidină
Cardiomiopatie	**Hipertensiune arterială**
Adriamicină	Stoparea clonidinei
Daunorubicină	Corticotropină
Emetină	Ciclosporină
Litiu	Glucocorticoizi
Fenotiazină	Inhibitori de monoaminooxidază + simapaticomimetice
Sulfonamide	AINS
Simpaticomimetice	Anticoncepționale orale
Retenție de fluide sau insuficiență cardiacă congestivă	Simpaticomimetice
Beta-blocante	Antidepresive triciclice + simpaticomimetice
Antagoniști de calciu	

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări cardiovasculare	
Estrogeni	**Pericardită**
Indometacin	Emetină
Manitol	Hidralazină
Minoxidil	Metisergid
Fenilbutazonă	Procainamidă
Steroizi	**Tromboembolie**
Hipotensiune arterială	Anticoncepționale orale
Antagoniști de calciu	
Sânge-citrat	
Manifestări respiratorii	
Obstrucția căilor aeriene	**Infiltrate pulmonare**
Beta-blocante	Aciclovir
Cefalosporine	Amiodoronă
Medicamente colinergice	Azatioprină
AINS	Bleomicină
Peniciline	Busulfan
Pentazocină	Carmustină (BCNU)
Streptomicină	Clorambucil
Tartrazină (medicament cu colorant galben)	Ciclofosfamidă
Tuse	Melfalan
Inhibitori ECA	Metotrexat
Edem pulmonar	Metisergid
Agenți de contrast	Mitomicină C
Heroină	Nitrofurantoină
Metadonă	Procarbazină
Propoxifen	Sulfonamide
Manifestări gastrointestinale	
Icter colestatic	Valproat de sodiu
Steroizi anabolizanți	Sulfonamide
Androgeni	Tetracicline
Clorpropamid	Verapamil
Eritromicină estolat	Zidovudină (AZT)
Săruri de calciu	**Ulcerații intestinale**
Metimazol	Preparate solide de KCl

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări gastrointestinale

Nitrofurantoină
Anticoncepționale orale
Fenotiazine

Constipație sau ileus

Hidroxid de aluminiu
Sulfat de bariu
Carbonat de calciu
Sulfat feros
Rășini schimbătoare de ioni
Opiacee
Fenotiazine
Antidepresive triciclice
Verapamil

Diaree sau colită

Antibiotice (cu spectru larg)
Colchicină
Digitală
Magneziu în antiacide
Metildopa

Afectare hepatocelulară difuză

Acetaminofen (paracetamol)
Alopurinol
Acid aminosalicilic
Dapsonă
Eritromicină estolat
Etionamidă
Gliburid
Halotan
Izoniazidă
Ketaconazol
Metimazol
Metotrexat
Metoxifluran
Metildopa
Inhibitori de monoaminooxidază

Malabsorbție

Acid aminosalicilic
Antibiotice (cu spectru larg)
Colestiramină
Colchicină
Colestipol
Citotoxice
Neomicină
Fenobarbital
Fenitoină

Greață și vărsături

Digitală
Estrogeni
Sulfat feros
Levodopa
Opiacee
Clorură de potasiu
Tetracicline
Teofilină

Afecțiuni ale cavității bucale

1. Hiperplazie gingivală
   - Antagoniști de calciu
   - Ciclosporină
   - Fenitoină
2. Inflamația glandelor salivare
   - Bertiliu
   - Clonidină
   - Guanetidină
   - Ioduri
   - Fenilbutazonă
3. Tulburări de gust
   - Biguanide
   - Captopril
   - Griseofulvină
   - Litiu

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări gastrointestinale

Niacină
Nifedipină
Nitrofurantoin
Fenitoină
Propoxifen
Propiltiouracil
Piridium
Rifampicină
Salicilați

Pancreatită

Azatioprină
Acid etacrinic
Furosemid
Glucocorticoizi
Opiacee
Anticoncepționale orale

Metronidazol
Penicilamină
Rifampicină

4. Ulcerații

Aspirină
Citotoxice
Violet de gențiană
Izoproterenol (sublingual)
Pancreatină
Sulfonamide
Tiazide

Ulcer peptic sau hemoragie

Aspirină
Acid etacrinic
Glucocorticoizi
AINS

Manifestări renale/urinare

Disfuncție vezicală

Anticolinergice
Disopiramidă
Inhibitori de monoaminooxidază
Antidepresive triciclice

Calculi

Acetazolamidă
Vitamina D

Defect de concentrare cu poliurie (sau diabet inspid nefrogen)

Demeclociclină
Litiu
Metoxifluran
Vitamina D

Cistită hemoragică

Ciclofosfamidă

Nefrită interstițială

Alopurinol
Furosemid
Peniciline, în special meticilină

Sindrom nefrotic

Captopril
Săruri de aur
Penicilamină
Fenindionă
Probenecid

Uropatie obstructivă

Extrarenală: metisergid
Intrarenală: citotoxice

Disfuncție renală

Ciclosporină
AINS
Triamteren

Acidoză tubulară renală

Acetazolamidă
Amfotericină
Tetraciclină degradată

Necroză tubulară

Aminoglicozide
Amfotericină B

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări urinare/renale

- Fenindionă
- Sulfonamide
- Tiazide

Nefropatii

- Analgezice (de exemplu, fenacetină)
- Colistin
- Ciclosporină
- Metoxifluran
- Polimixine
- Substanțe de contrast pe bază de iod
- Sulfonamide
- Tetracicline

Manifestări neurologice

Exacerbarea miasteniei

- Aminoglicozide
- Polimixine

Efecte extrapiramidale

- Butirofenone (de exemplu, haloperidol)
- Disopiramidă
- Etambutol
- Etionamidă
- Glutetimidă
- Hidralazină
- Izoniazidă
- Levodopa
- Metildopa
- Metisergid
- Metoclopramid
- Metronidazol
- Acid nalidixic
- Nitrofurantoin
- Anticoncepționale orale
- Fenotiazine
- Fenitoină
- Polimixină, colistin
- Procarbazină
- Streptomicină
- Tolbutamidă
- Antidepresive triciclice
- Vincristină

Cefalee

- Ergotamină (stoparea)
- Gliceriltrinitrat
- Hidralazină
- Indometacin

Neuropatie periferică

- Amiodoronă
- Cloramfenicol
- Clorochină
- Clorpropamidă
- Clofibrat
- Demeclociclină
- Hipervitaminoza A
- Anticoncepționale orale
- Tetracicline

Convulsii

- Amfetamine
- Analeptice
- Izoniazidă
- Lidocaină
- Litiu
- Acid nalidixic
- Peniciline
- Fenotiazine
- Fizostigmină
- Teofilină
- Antidepresive triciclice
- Vincristină

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări neurologice

Pseudotumori cerebri (sau hipertensiune intracraniană)

Amiodaronă

Glucocorticoizi: mineralocorticoizi

Accident vascular cerebral

Anticoncepționale orale

Manifestări oculare

Cataractă

Busulfan

Clorambucil

Glucocorticoizi

Fenotiazine

Alterarea vederii colorate

Barbiturice

Digitală

Metaqualona

Streptomicină

Tiazide

Edem corneean

Anticoncepționale orale

Opacități corneene

Clorochină

Indometacin

Vitamina D

Glaucom

Midriatice

Simpaticomimetice

Nevrita optică

Acid aminosalicilic

Cloramfenicol

Etambutol

Izoniazidă

Penicilamină

Fenotiazine

Fenilbutazonă

Chinină

Streptomicină

Retinopatie

Clorochină

Fenotiazine

Manifestări auditive

Surditate

Aminoglicozide

Aspirină

Bleomicină

Clorochină

Eritromicină

Acid etacrinic

Furosemid

Nortriptilină

Chinină

Tulburări vestibulare

Aminoglicozide

Chinină

Manifestări musculoscheletice

Boli ale oaselor

1. Osteoporoză

   Glucocorticoizi

   Heparină

Clorochină

Clofibrat

Glucocorticoizi

Anticoncepționale orale

TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)

Manifestări musculoscheletice

2. Osteomalacie
   - Hidroxid de aluminiu
   - Anticonvulsivante
   - Glutetimidă

Miopatie sau mialgii
- Amfotericină B

Miozită
- Gemfibrozil
- Lovastatin

Manifestări psihiatrice

Stare confuzională sau delir
- Amantadină
- Aminofilină
- Anticolinergice
- Antidepresive
- Cimetidină
- Digitală
- Glucocorticoizi
- Izoniazidă
- Levodopa
- Metildopa
- Peniciline
- Fenotiazine
- Sedative și hipnotice

Depresie
- Stoparea amfetaminei
- Beta-blocante
- Antihipertensive cu acțiune centrală (rezerpină, metildopa)
- Glucocorticoizi
- Levodopa

Somnolență
- Antihistaminice
- Anxiolitice
- Clonidină
- Tranchilizante majore
- Metildopa
- Antidepresive triciclice

Halucinații
- Amantadină
- Beta-blocante
- Levodopa
- Meperidină
- Narcotice
- Pentazocină
- Antidepresive triciclice

Hipomanie, manie sau reacții de excitație
- Glucocorticoizi
- Levodopa
- Inhibitori de monoaminooxidază
- Simpaticomimetice
- Antidepresive triciclice

Reacții schizofrenice sau paranoide
- Amfetamine
- Bromuri
- Glucocorticoizi
- Levodopa
- Acid lisergic
- Inhibitori de monoaminooxidază
- Antidepresive triciclice

Tulburări de somn
- Anorexigene
- Levodopa
- Inhibitori de monoaminooxidază
- Simpaticomimetice

Sursă: modificat după A. J. J. Wood: HPIM-15, pag. 432-436.

Pentru mai multe informații, vezi, Roden D. M.: Principles of Clinical Pharmacology, cap. 5, p. 33, în HPIM-18; Wood A. J. J.: Adverse Reactions to Drugs, cap. 71, p. 430, în HPIM-15..

CAPITOLUL 220

Examene de laborator de importanță clinică

COMENTARII INTRODUCTIVE

În pregătirea acestui capitol, autorii au luat în considerare faptul că sistemul internațional de unități (SI, système international d'unités) este utilizat în majoritatea țărilor și în unele reviste medicale. Cu toate acestea, laboratoarele clinice continuă să folosească unitățile „convenționale". De aceea, în acest capitol, se vor utiliza ambele sisteme.

Pentru cele mai multe substanțe analizate, valorile de referință date aici sunt orientative. Din cauza diferențelor de metodologie, ale agenților reactivi și ale metodelor de colectare, valorile de referință pot fi diferite în funcție de laborator. Din acest motiv, pentru diagnosticul unui pacient, trebuie folosite pentru interpretare valorile oferite de laboratorul care efectuează testele.

VALORI DE REFERINȚĂ PENTRU EXAMENE DE LABORATOR

(Tabelele 220-1 – 220-5)

TABELUL 220-1 HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

Analiză	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Activitatea ADAMTS 13	P	≥ 0,67	≥ 67%
Activitatea inhibitorului ADAMTS 13	P	Neaplicabil	≤ 0,4 U
Agregarea trombocitelor	PRP	Neaplicabil	>65% agregare ca răspuns la adenozina difosfat, epinefrină, colagen, ristocen și acid arahidonic
Anticorpi ADAMTS 13	P	Neaplicabil	≤ 18 U
Anticorpi antifosfolipidici			
Anticorpi anticardiolipinici	S		
IgG		0-15 unități arbitrare	0-15 GPL
IgM		0-15 unități arbitrare	0-15 MPL
Procedură de neutralizare a plachetelor	P	Negativ	Negativ
PTT-LA (test pentru anticoagulantul lupic)	P	Negativ	Negativ
Testul cu venin de viperă diluat	P	Negativ	Negativ
Anticorpi induși de heparină în trombocitopenie	P	Negativ	Negativ
Sânge grup 0		0,75 medie a valorilor normale	75% medie a valorilor normale
Sânge grup A		1,05 medie a valorilor normale	105% medie a valorilor normale
Sânge grup AB		1,25 medie a valorilor normale	125% medie a valorilor normale
Sânge grup B		1,15 medie a valorilor normale	115% medie a valorilor normale

Antigenul factorului von Willebrand (vWF) (factorul VIII: antigen R)	P	0,87-1,55	87-155%
Antiplasmină alfa$_2$	P		
Antitrombină III	P	220-390 mg/L	22-39 mg/dL
Antigenică		0,7-1,30 U/L	70-130%
Funcțională			
Celulele albe sangvine: vezi Leucocite			
Cofactorul ristocetină (factorul von Willebrand funcțional)	P		
Sânge grup 0		0,75 medie a valorilor normale	75% medie a valorilor normale
Sânge grup A		1,05 medie a valorilor normale	105% medie a valorilor normale
Sânge grup AB		1,25 medie a valorilor normale	125% medie a valorilor normale
Sânge grup B		1,15 medie a valorilor normale	115% medie a valorilor normale
Concentrația medie a hemoglobinei în reticulocite (CH)	SI	323-359 g/L	32,3-35,9 g/dL
Concentrația medie a hemoglobinei în reticulocite (MCHC)	SI		
Conținutul de hemoglobină al reticulocitelor	SI	>26 pg/celulă	>26 pg/celulă
Criofibrinogen	P	Negativ	Negativ
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Nu se văd cristale
d-dimer	P	220-740 ng/mL FEU	220-740 ng/mL FEU

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-1 HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE (CONTINUARE)

Analiză	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Durata de viață a eritrocitului	SI		
Marcat cu crom, timp de înjumătățire ($t_{1/2}$)		25-35 zile	25-35 zile
Supraviețuire normală		120 zile	120 zile
Electroforeza hemoglobinei	SI		
Alte hemoglobine în afară de A, A_2 sau F		Absent	Absent
Hemoglobina A		0,95-0,98	95-98%
Hemoglobina A_2		0,015-0,031	1,5-3,1%
Hemoglobina F		0-0,02	0-2,0%
Eozinofile totale	SI	150-300 × 10^6/L	150-300/mm^3
Evaluarea anti-X_a (evaluarea heparinei)	P		
Danaparoid (Orgaran)		0,5-0,8 kUI/L	0,5-0,8 UI/mL
Heparină cu greutate moleculară mică		0,5-1,0 kUI/L	0,5-1,0 UI/mL
Heparină nefracționată		0,3-0,7 kUI/L	0,3-0,7 UI/mL
Evaluarea prekalikreinei	P		Nicio deficiență detectată
Factorul II, protrombina	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul IX	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul V	P	0,50-1,50	50-150%

Factorul VII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul VIII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul X	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XI	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XIII	P	Neaplicabil	Prezent
Fibrinogen	P	2,33-4,96 g/L	233-496 mg/dL
Fracția trombocitelor imature (IPF)	SI	0,011-0,061	1,1-6,1%
Fragilitatea osmotică a eritrocitelor	SI		
Directă		0,0035-0,0045	0,35-0,45%
Indirectă		0,0030-0,0065	0,30-0,65%
Glucozo-6-fosfat dehidrogenază (eritrocitară)	SI	<2400 s	<40 min
Hematocrit	SI		
Bărbați adulți		0,388-0,464	38,8-46,4
Femei adulte		0,354-0,444	35,4-44,4
Hemoglobină			
Plasmatică	P	6-50 mg/L	0,6-5,0 mg/dL
Sânge integral	SI		
Bărbați adulți		133-162 g/L	13,3-16,2 g/dL
Femei adulte		120-158 g/L	12,0-15,8 g/dL

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 220-1 HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE (CONTINUARE)

Analiză	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Hemoleucogramă	SI		
Hemoliza necrozei	SI	<0,1	<10% hemoliză
Inhibitorul activatorului de plasminogen-1	P	4-43 µg/L	4-43 ng/mL
Lărgimea distribuției eritrocitare	SI	<0,145	<14,5%
Leucocite			
Fosfataza alcalină (LAP)	SI	0,2-1,6 µkat/L	13-100 µ/L
Număr (WBC)	SI	3,54-9,06 × 10^9/L	3,54-9,06 × 10^3/mm^3
Măduva hematogenă: vezi tabelul 220-8			
Media globulară a hemoglobinei (MCH)	SI	26,7-31,9 pg/celula	26,7-31,9 pg/celula
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Prezent numai tipul I mucin
Multimerii factorului von Willebrand	P	distribuție normală	distribuție normală
Mutația G 20210 A a genei protrombinei	SI	Neaplicabil	Nu este prezent
Număr de eritrocite	SI		
Bărbați adulți		4,30-5,60 × 10^{12}/L	4,30-5,60 × 10^6/mm^3
Femei adulte		4,00-5,20 × 10^{12}/L	4,00-5,20 × 10^6/mm^3
Număr de trombocite	SI	165-415 × 10^9/L	165-415 × 10^3/mm^3

Numărătoare absolută			
Bazofile		0-0,18 × 10^9/L	0-180/mm^3
Eozinofile		0-0,54 × 10^9/L	0-540/mm^3
Fagocite		0-0,45 × 10^9/L	0-450/mm^3
Limfocite		0,71-4,53 × 10^9/L	710-4530/mm^3
Monocite		0,14-0,72 × 10^9/L	140-720/mm^3
Neutrofile		1,42-6,34 × 10^9/L	1420-6340/mm^3
Numărătoare relativă			
Bazofile		0,0-0,02	0-2%
Eozinofile		0,0-0,6	0-6%
Fagocite		0,0-0,05	0-5%
Limfocite		0,20-0,50	20-50%
Monocite		0,04-0,08	4-8%
Neutrofile		0,40-0,70	40-70%
Numărul de reticulocite	SI		
Bărbați adulți		0,008-0,023 eritrocite	0,8-2,3% eritrocite
Femei adulte		0,008-0,020 eritrocite	0,8-2,0% eritrocite
Plasminogen	P		
Antigen		84-140 mg/L	8,4-14,0 mg/dL
Funcțional		0,70-1,30	70-130%

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-1 HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE (CONTINUARE)

Analiză	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Produși de degradare ai fibrinei (fibrinogenului)	P	0-1 mg/L	0-1 µg/mL
Proteina C	P		
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,70-1,30	70-130%
Proteina S	P		
Antigen liber		0,70-1,40	70-140%
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,65-1,40	65-140%
Protoporfirină, eritrocite libere	SI	0,28-0,64 µmol/L de eritrocite	16-36 µg/dL de eritrocite
Reacția cheagului	SI	0,50-1,00/2 h	50-100%/2 h
Receptorul transferinei	S, P	9,6-29,6 nmol/L	9,6-29,6 nmol/L
Rezistența la proteina C activată (factorul V Leiden)	P	Neaplicabil	Raport >2,1
Test de autohemoliză	SI	0,004-0,045	0,4-4,50%
Test de autohemoliză cu glucoză	SI	0,003-0,007	0,3-0,7%
Testul celulelor în țintă	SI	Negativ	Negativ
Testul eliberării de serotonină	S	<0,2 eliberare	<20% eliberare
Testul factorului inhibitor	P	<0,5 unități Bethesda	<0,5 unități Bethesda
Testul Ham (ser acid)	SI	Negativ	Negativ

Testul prekalikreinei	P	0,50-1,5	50-150%
Timp de coagulare activat	SI	70-180 s	70-180 s
Timp de protrombină	P	12,7-15,4 s	12,7-15,4 s
Timp de sângerare		<7,1 min	<7,1 min
Timpul de liză a euglobulinei	P	7200-14,400 s	120-240 min
Timpul de reptilază	P	16-23,6 s	16-23,6 s
Timpul de trombină	P	15,3-18,5 s	15,3-18,5 s
Timpul parțial de tromboplastină, activat	P	26,3-39,4 s	26,3-39,4 s
Trombocite, volum mediu	SI	6,4-11 fL	6,4-11,0 μm^3
Vâscozitate			
Plasmă	P	1,7-2,1	1,7-2,1
Ser	S	1,4-1,8	1,4-1,8
Viteza de sedimentare a eritrocitelor	SI		
Bărbați		0-15 mm/h	0-15 mm/h
Femei		0-20 mm/h	0-20 mm/h
Volumul globular mediu (MCV)	SI	79-93,3 fL	79-93,3 μm^3
Volumul trombocitar mediu (MPV)	SI	9,00-12,95 fL	9,00-12,95 fL

Abrevieri: LA, lichid articular; P, plasmă; PRP, plasmă îmbogățită cu plachete; S, ser; SI, sânge integral

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
11-deoxicortizol (adult) (compus S)	S	0,34-4,56 nmol/L	12-158 ng/dL
17-hidroxiprogesteron (adult)	S		
Bărbați		<4,17 nmol/L	<139 ng/dL
Femei			
Faza foliculară		0,45-2,1 nmol/L	15-70 ng/dL
Faza luteală		1,05-8,7 nmol/L	35-290 ng/dL
5'Nucleotidază	S	0,00-0,19 µkat/L	0-11 U/L
Acetoacetat	P	49-294 µmol/L	0,5-3,0 mg/dL
Acid uric	S		
Bărbați		0,18-0,41 mmol/L	3,1-7,0 mg/dL
Femei		0,15-0,33 mmol/L	2,5-5,6 mg/dL
Acizi grași, liberi (neesterificați)	P	0,1-0,6 mmol/L	2,8-16,8 mg/dL
Adenocorticotropină (ACTH)	P	1,3-16,7 pmol/L	6,0-76,0 pg/mL
Alaninaminotransferază (ALT, SGPT)	S	0,12-0,70 µkat/L	7-41 U/L
Albumina modificată ischemic	S	<85 KU/L	<85 U/mL
Albumină	S	40-50 g/L	4,0-5,0 mg/dL
Aldolazol	S	26-138 nkat/L	1,5-8,1 U/L

Aldosteron (adult)			
Clinostatism, dietă cu conținut normal de sodiu	S, P	<443 pmol/L	<16 ng/dL
Ortostatism, normal	S, P	111-858 pmol/L	4-31 ng/dL
Alfa$_1$-antitripsină	S	1,0-2,0 g/L	100-200 mg/dL
Alfafetoproteină (adult)	S	0-8,5 µg/L	0-8,5 ng/mL
Amilază (în funcție de metodă)	S	0,34-1,6 µkat/L	20-96 U/L
Amoniac, Ca NH_3	P	11-35 µmol/L	19-60 µg/dL
Androstendion (adult)	S		
Bărbați		0,81-3,1 nmol/L	23-89 ng/dL
Femei			
Postmenopauză		0,46-2,9 nmol/L	13-82 ng/dL
Premenopauză		0,91-7,5 nmol/L	26-214 ng/dL
Antigen carcinoembrionar (CEA)	S		
Fumători		0,0-5,0 µg/L	0,0-5,0 ng/mL
Nefumători		0,0-3,0 µg/L	0,0-3,0 ng/mL
Antigen specific de prostată (PSA)	S	0,0-4,0 µg/L	0,0-4,0 ng/mL
Antigen specific de prostată, liber	S	Cu PSA total între 4 și 10 µg/L și când PSA-ul liber este:	Cu PSA total între 4 și 10 ng/mL și când PSA-ul liber este:
		<0,10 crește riscul de cancer de prostată	<10% crește riscul de cancer de prostată
		>0,25 descrește riscul de cancer de prostată	>25% descrește riscul de cancer de prostată

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Apolipoproteina A-1	S		
Bărbați		0,94-1,78 g/L	94-178 mg/dL
Femei		1,01-1,99 g/L	101-199 mg/dL
Apolipoproteina B	S		
Bărbați		0,55-1,40 g/L	55-140 mg/dL
Femei		0,55-1,25 g/L	55-125 mg/dL
Aspartataminotransferază (AST,SGOT)	S	0,20-0,65 µkat/L	12-38 U/L
Autoanticorpi	S		
Anti-ADN (nativ) dublu catenar		<25 UI/L	<25 UI/L
Anticorpi anti-celulă musculară netedă		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anticelule parietale		Neaplicabil	Nedetectabil
Anticorpi anti-histonă		<1,0 U	<1,0 U
Anticorpi anti-Jo-1		≤29 AU/mL	≤29 AU/mL
Anticorpi anti-membrană bazală glomerulară			
Anticorpi IgG, cantitativ		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
IgG, IgA, calitativ		Negativ	Negativ
Anticorpi antimitocondriali		Neaplicabil	<20 unități
Anticorpi antimieloperoxidază		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL

Anticorpi antineutrofilici citoplasmatici		Neaplicabil	<1:20
Anticorpi proteinază-3-serină		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi antinucleari		Neaplicabil	Negativ la 1:40
Anticorpi anti-peroxidază tiroidiană		<35 KUI/L	<35 UI/L
Anticorpi anti-RNP		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-Scl 70		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-Smith		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-SSA		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-SSB		Neaplicabil	Negative
Anticorpi anti-trioglobulină		<40 KUI/mL	<40 UI/mL
Anticorpi IgG anticentromer		≤29 AU/mL	≤29 AU/mL
Beta-2-microglobuline	S	1,1-2,4 mg/L	1,1-2,4 mg/L
β-hidroxibutinat	P	60-170 µmol/L	0,6-1,8 mg/dL
Bilirubină	S		
Directă		1,7-6,8 µmol/L	0,1-0,4 mg/dL
Indirectă		3,4-15,2 µmol/L	0,2-0,9 mg/dL
Totală		5,1-22 µmol/L	0,3-1,3 mg/dL
CA 125	S	<35 kU/L	<35 U/mL
CA 15-3	S	<33 kU/L	<33 Um/L

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
CA 19-9	S	<37 kU/L	<37 Um/L
CA 27-29	S	0-40 kU/L	0-40 U/mL
Calcitonină	S		
Bărbați		0-7,5 ng/L	0-7,5 pg/mL
Femei		0-5,1 ng/L	0-5,1 pg/mL
Calciu	S	2,2-2,6 mmol/L	8,7-10,2 mg/dL
Calciu, ionizat	SI	1,12-1,32 mmol/L	4,5-5,3 mg/dL
Capacitatea de legare a fierului	S	45-73 µmol/L	251-406 µg/dL
Carboxihemoglobină (conținutul de monoxid de carbon)	SI		
Fumători		0,04-0,09	4-9%
Nefumători		0,0-0,015	0-1,5%
Pierderea stării de conștiență și deces		>0,50	>50%
Ceruloplasmină	S	250-630 mg/L	25-63 mg/dL
Cetonă (acetonă)	S	Negativ	Negativ
Cistatin C	S	0,5-1,0 mg/L	0,5-1,0 mg/L
Clor	S	102-109 mmol/L	102-109 meq/L
Colesterol: vezi Tabelul 220-5			

Colinesterză	S	5-12 kU/L	5-12 U/mL
Complement	S		
C_3		0,83-1,77 g/L	83-177 mg/dL
C_4		0,16-0,47 g/L	16-47 mg/dL
Complement total		60-114 unități CAE	60-144 unități CAE
Conținutul de dioxid de carbon (TCO_2)	P (nivelul mării)	22-30 mmol/L	22-30 meq/L
Conținutul de oxigen	SI		
Arterial (nivelul mării)		17-21	17-21% volum
Venos (nivelul mării)		10-16	10-16% volum
Cortizol			
12 A.M.-8 P.M.		138-414 nmol/L	5-15 μg/dL
8 P.M.- 8 A.M.		0-276 nmol/L	0-10 μg/dL
à jeun, 8 A.M.-12 A.M.	S	138-690 nmol/L	5-25 μg/dL
Creatinină	S		
Bărbați		53-106 μmol/L	0,6-1,2 mg/dL
Femei		44-80 μmol/L	0,5-0,9 mg/dL
Creatinkinază (totală)	S		
Bărbați		0.87-5,0 μkat/L	51-294 U/L
Femei		0,66-4,0 μkat/L	39-238 U/L

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Creatinkinază MB	S		
Fracție din activitatea totală (prin electroforeză)		0-0,04	0-4,0%
Masă		0,0-5,5 µg/L	0,0-5,5 ng/mL
Crioglobuline	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabilă	Nu se văd cristale
Cromogranina A	S	0-50 µg/L	0-50 ng/mL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (adult)			
Bărbați	S	6,2-43,4 nmol/L	180-1250 ng/dL
Femei		4,5-34,0 nmol/L	130-980 ng/dL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) sulfat	S		
Bărbați (adulți)		100-6190 µg/L	10-619 µg/dL
Femei (adulte, postmenopauză)		300-2600 µg/L	30-260 µg/dL
Femei (adulte, premenopauză)		120-5350 µg/L	12-535 µg/dL
Dihidrotestosteron			
Bărbați	S, P	1,03-2,92 nmol/L	30-85 ng/dL
Femei		0,14-0,76 nmol/L	4-22 ng/dL
Dopamină	P	0-130 pmol/L	0-20 pg/mL
Electroforeza proteinelor serice	S	Neaplicabilă	Model normal
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)	S	0,15-1,1 µkat/L	9-67 U/L

Epinefrină	P		
Așezat		<328 pmol/L	<60 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		<273 pmol/L	<50 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		<491 pmol/L	<90 pg/mL
Eritropoietină	S	4-27 U/L	4-27 U/L
Estradiol	S, P		
Bărbați		74 pmol/L	<20 pg/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		74-532 pmol/L	<20-145 pg/mL
Faza luteală		74-885 pmol/L	<20-241 pg/mL
Mijlocul ciclului		411-1626 pmol/L	112-443 pg/mL
Postmenopauză		217 pmol/L	<59 pg/mL
Estronă	S, P		
Bărbați		33-133 pmol/L	9-36 pg/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		<555 pmol/L	<150 pg/mL
Faza luteală		<740 pmol/L	<200 pg/mL
Postmenopauză		11-118 pmol/l	3-32 pg/mL

(continuare pe pagina următoar

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Factor reumatoid	S	<15 kUI/L	<15 UI/mL
Feritină	S		
Bărbați		29-248 µg/L	29-248 ng/mL
Femei		10-150 µg/L	10-150 ng/mL
Fier	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/dL
Fosfataza alcalină	S	0,56-1,63 µkat/L	33-96 U/L
Fosfor, anorganic	S	0,81-1,4 mmol/L	2,5-4,3 mg/dL
Fracții proteice	S		
Albumină		35-55 g/L	3,5-5,5 g/dL (50-60%)
$Alfa_1$		2-4 g/L	0,2-0,4 g/dL (4,2-7,2%)
$Alfa_2$		5-9 g/L	0,5-0,9 g/dL (6,8-12%)
Beta		6-11 g/L	0,6-1,1 g/dL (9,3-15%)
Gama		7-17 g/L	0,7-1,7 g/dL (13-23%)
Globulină		20-35 g/L	2,0-3,5 g/dL (40-50%)
Fructozamină	S	<285 umol/L	<285 umol/L
Gamaglutamittransferază	S	0,15-0,99 µkat/L	9-58 U/L
Gap anionic	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
Gastrină	S	<100 ng/L	<100 pg/mL

Gaze sangvine arteriale	SI		
$[HCO_3^-]$		22-30 mmol/L	22-30 meq/L
P_{CO2}		4,3-6,0 kPa	32-45 mmHg
pH		7,35-7,45	7,35-7,45
P_{O2}		9,6-13,8 kPa	72-104 mmHg
Glicemie	SI	3,6-5,3 mmol/L	65-95 mg/dL
Glicemie (à jeun)	P		
Diabet zaharat		à jeun ≥7,0 mmol/L	à jeun ≥126 mg/dL
		Un nivel la 2 ore de ≥11,1 mmol/L în timpul unui test oral de toleranță la glucoză	Un nivel la 2 ore de ≥200 mg/dL în timpul unui test oral de toleranță la glucoză
		Un nivel aleator al glucozei ≥11,1 mmol/L la pacienții cu simptome de hiperglicemie	Un nivel aleator al glucozei ≥200 mg/dL la pacienții cu simptome de hiperglicemie
Normal		4,2-5,6 mmol/L	75-100 mg/dL
Risc crescut pentru diabet zaharat		5,6-6,9 mmol/L	100-125 mg/dL
Globulina de legare a hormonului sexual (adult)	S		
Bărbați		11-80 nmol/L	11-80 nmol/L
Femei		30-135 nmol/L	30-135 nmol/L
Globulina de legare a tiroidei	S	13-30 mg/L	1,3-3,0 mg/dL

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Glucagon	P	40-130 ng/L	40-130 pgm/L
Gonadotropină corionică umană (HCG)	S		
10-14 săptămâni postconcepție		18 300-137 000 UI/L	18 300-137 000 mUI/mL
1-2 săptămâni postconcepție		9-130 UI/L	9-130 mUI/mL
2-3 săptămâni postconcepție		75-2 600 UI/L	75-2 600 mUI/mL
3-4 săptămâni postconcepție		850-20 800 UI/L	850-20 800 mUI/mL
4-5 săptămâni postconcepție		4 000-100 200 UI/L	4 000-100 200 mUI/ml
5-10 săptămâni postconcepție		11 500-289 000 UI/L	11 500-289 000 mUI/mL
În absența sarcinii		<5 UI/L	<5 mUI/mL
Trimestrul al doilea		1 400-53 000 UI/L	1 400-53 000 mUI/mL
Trimestrul al treilea		940-60 000 UI/L	940-60 000 mUI/mL
Hemoglobină A_{1c}	SI	0,04-0,06 fracție Hgb	4,0-5,6%
Diabet zaharat		Un nivel al hemoglobinei A_{1c} de ≥0,065 fracție Hgb cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet	Un nivel al hemoglobinei A_{1c} de ≥6,5% cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet
Prediabet		0,057-0,064 fracție Hgb	5,7-6,4%
Hemoglobină A_{1c} cu glicemie medie estimată (eAg)	SI	eAg mmol/L = 1,59 x HbA_{1c} – 2,59	eAg (mg/dL) = 27,7 x HbA_{1c} – 46,7
Homocisteină	P	4,4-10,8 µmol/L	4,4-10,8 µmol/L

Hormon paratiroidian	S	8-51 ng/L	8-51 pg/mL
Hormonul de creștere	S	0-5 μg/L	0-5 ng/mL
Hormonul de stimulare tiroidiană	S	0,34-4,25 mUI/L	0,34-4,25 μUI/mL
Hormonul foliculo-stimulant (FSH)	S, P		
Bărbați		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		3,0-20,0 UI/L	3,0-20,0 mUI/mL
Faza luteală		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/mL
Faza ovulatorie		9,0-26,0 UI/L	9,0-26,0 mUI/mL
Postmenopauză		18,0-153,0 UI/L	18,0-153,0 mUI/mL
Hormonul luteinizat (LH)	S, P		
Bărbați		2,0-12,0 U/L	2,0-12,0 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		2,0-15,0 U/L	2,0-15,0 mUI/mL
Faza luteală		0,6-19,0 U/L	0,6-19,0 mUI/mL
Faza ovulatorie		22,0-105,0 U/L	22,0-105,0 mUI/mL
Postmenopauză		16,0-64,0 U/L	16,0-64,0 mUI/mL

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Imunofixare	S	Neaplicabil	Benzi nedetectate
Imunoglobuline, cantitativ (adult)			
IgA	S	0,70-3,50 g/L	70-350 mg/dL
IgD	S	0-140 mg/L	0-14 mg/dL
IgE	S	1-87 KUI/L	1-87 UI/mL
IgG	S	7,0-17,0 g/L	700-1700 mg/dL
IgG_1	S	2,7-17,4 g/L	270-1740 mg/dL
IgG_2	S	0,3-6,3 g/L	30-630 mg/dL
IgG_3	S	0,13-3,2 g/L	13-320 mg/dl
IgG_4	S	0,11-6,2 g/L	11-620 mg/dL
IgM	S	0,50-3,0 g/L	50-300 mg/dL
Indicele tiroxinei (libere)	S	6,7-10,9	6,7-10,9
Insulină	S, P	14,35-143,5 pmol/L	2-20 μU/mL
Lactat	P, arterial	0,5-1,6 mmol/L	4,5-14,4 mg/dL
	P, venos	0,5-2,2 mmol/l	4,5-19,8 mg/dL
Lactat dehidrogenază	S	2,0-3,8 μkat/L	115-221 U/L
Lipază	S	0,51-0,73 μkat/L	3-43 U/L
Lipide: vezi Tabelul 220-5			

Lipoproteine (a)	S	0-300 mg/L	0-30mg/dL
Lipoproteine cu densitate înaltă (HDL) (vezi Tabelul 220-5)			
Lipoproteine cu densitate mică (LDL) (vezi Tabelul 220-5)			
Magneziu	S	0,62-0,95 mmol/L	1,5-2,3 mg/dL
Metanefrină	P	<0,5 nmol/L	<100 pg/mL
Methemoglobină	SI	0,0-0,01	0-1%
Mioglobină	S		
Bărbați		20-71 μg/L	20-71 μg/L
Femei		25-58 μg/L	25-58 μg/L
Mucina în lichidul articular	LA	Neaplicabilă	Numai tipul 1 de mucin prezent
Norepinefrină	P		
Așezat		709-4019 pmol/L	120-680 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		650-2423 pmol/L	110-410 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		739-4137 pmol/L	125-700 pg/mL
N-telopeptid (cross.linkat), NTx	S		
Bărbați		5,4-24,2 nmol BCE	5,4-24,2 nmol BCE
Femei (premenopauză)		6,2-19,0 nmol BCE	6,2-19,0 nmol BCE
BCE = echivalent colagen osos			

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
NT-ProBNP	S, P	<125 ng/L până la 75 ani	<125 pg/mL până la 75 ani
		<450 ng/L > 75 ani	<450 pg/mL > 75 ani
Osmolalitate	P	275-295 mosmol/kg apă	275-295 kg/kg apă
Osteocalcin	S	11-50 µg/L	11-50 ng/mL
Peptidul C	S	0,27-1,19 nmol/L	0,8-3,5 ng/mL
Peptidul natriuretic tip B (BNP)	P	Specific pentru vârstă și sex: <100 ng/L	Specific pentru vârstă și sex: <100 pg/mL
Piruvat	P	40-130 µmol/L	0,35-1,14 mg/dL
Polipeptidul intestinal vasoactiv	P	0-60 ng/L	0-60 pg/mL
Potasiu	S	3,5-5,0 mmol/L	3,5-5,0 meq/L
Prealbumină	S	170-340 mg/L	17-34 mg/dL
Procalcitonină	S	<0,1 µg/L	<0,1 ng/mL
Progesteron	S, P		
Bărbați		<3,18 nmol/L	<1,0 ng/mL
Femei			
Faza foliculară		<3,18 nmol/L	<1,0 ng/mL
Faza mezoluteală		9,54-63,6 nmol/L	3-20 ng/mL

Prolactina	S		
Bărbați		53-360 μg/L	2,5-17 ng/mL
Femei		40-530 μg/L	1,9-25 ng/mL
Proteina C-reactivă	S	<10 mg/L	<10 mg/L
Proteina C-reactivă, sensibilitate înaltă	S	Risc cardiac	Risc cardiac
		Scăzut: <1,0 mg/L	Scăzut: <1,0 mg/L
		Mediu:1,0-3,0 mg/L	Mediu:1,0-3,0 mg/L
		Ridicat: >3,0 mg/L	Ridicat: >3,0 mg/L
Proteina inhibitoare a esterazei C_1	S	210-390 mg/L	21-39 mg/dL
Proteine Bence-Jones, ser calitativ	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Proteine Bence-Jones, ser cantitativ	S		
Fără kappa		3,3-19,4 mg/L	0,33-1,94 mg/dL
Fără lambda		5,7-26,3 mg/L	0,57-2,63 mg/dL
Proteine totale	S	67-86 g/L	6,7-8,6 g/dL
Protoporfirină zinc	SI	0-400 μg/L	0-40 μg/dL
Raport K/L		0,26-1,65	0,26-1,65
Raport protoporfirină zinc (ZPP)/hem	SI	0-69 μmol ZPP/mol hem	0-69 μmol ZPP/mol hem
Saturația capacității de legare a fierului	S	0,16-0,35	16-35%

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Saturația de oxigen (nivelul mării)	SI	Fracție	Procent
Arterială		0,94-1,0	94-100%
Venoasă, braț		0,60-0,85	60-85%
Serotonină	SI	0,28-1,14 nmol/L	50-200 ng/mL
Sodiu	S	136-146 mmol/L	136-146 meq/L
Somatomedin-C (IGF-1) (adult)	S		
16 ani		226-903 μg/L	226-903 ng/mL
17 ani		193-731 μg/L	193-731 ng/mL
18 ani		163-584 μg/L	163-584 ng/mL
19 ani		141-483 μg/L	141-483 ng/mL
20 de ani		127-424 μg/L	127-424 ng/mL
21-25 de ani		116-358 μg/L	116-358 ng/mL
26-30 de ani		117-329 μg/L	117-329 ng/mL
31-35 de ani		115-307 μg/L	115-307 ng/mL
36-40 de ani		119-204 μg/L	119-204 ng/mL
41-45 de ani		101-267 μg/L	101-267 ng/mL
46-50 de ani		94-252 μg/L	94-252 ng/mL
51-55 de ani		87-238 μg/L	87-238 ng/mL

56-60 de ani		81-225 μg/L	81-225 ng/mL
61-65 de ani		75-212 μg/L	75-212 ng/mL
66-70 de ani		69-200 μg/L	69-200 ng/mL
71-75 de ani		64-188 μg/L	64-188 ng/mL
76-80 de ani		59-177 μg/L	59-177 ng/mL
81-85 de ani		55-166 μg/L	55-166 ng/mL
Somatostatină	P	<25 ng/L	<25 pg/mL
Testosteron (total)	S		
Bărbați		9,36-37,10 nmol/L	270-1070 ng/dL
Femei		0,21-2,98 nmol/L	6-86 ng/dL
Testosteron liber			
Bărbați (adulți)		312-1041 pmol/L	90-300 pg/mL
Femei (adulte)	S	10,4-65,9 pmol/L	3-19 pg/mL
Tiroglobulină	S	13-318 μg/L	1,3-31,8 ng/mL
Tiroxină totală (T_4)	S	70-151 nmol/L	5,4-11,7 μg/dL
Tiroxină liberă (T_4)	S	9,0-16 pmol/L	0,7-1,24 ng/dL
Transferină	S	2,0-4,0 g/L	200-400 mg/dL
Trigliceride (vezi Tabelul 220-5)	S	0,34-2,26 mmol/L	30-200 mg/dL
Triiodtironină liberă (fT_3)	S	3,7-6,5 pmol/L	2,4-4,2 pg/mL

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Triiodtironină, totală (T_3)	S	1,2-2,1 nmol/L	77-135 ng/dL
Troponina I (în funcție de metodă)	S, P		
Percentilă la 99 din populația sănătoasă		0,0-0,04 μg/L	0,0-0,04 ng/mL
Troponina T	S, P		
Percentilă la 99 din populația sănătoasă		0,0-0,01 μg/L	0,0-0,01 ng/mL
Uree	S	2,5-7,1 mmol/L	7-20 mg/dL

Abrevieri: LA, lichid articular; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral.

TABELUL 220-3 MONITORIZAREA NIVELULUI TOXIC ȘI A NIVELULUI TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR

	Nivel terapeutic		Nivel toxic	
Medicament	Unități SI	Unități convenționale	Unități SI	Unități convenționale
Acetaminofen	66-199 µmol/L	10-30 µg/mL	>1320 µmol/L	>200 µg/mL
Acid micofenolic	3,1-10,9 µmol/L	1,0-3,5 ng/mL	>37 µmol/L	>12 ng/mL
Acid valproic	346-693 µmol/L	50-100 µg/mL	>693 µmol/L	>100 µg/mL
Amfetamină	150-220 nmol/L	23-30 ng/mL	>1500 nmol/L	>200 ng/mL
Amikacină				
Nivel inferior	0-17 µmol/L	0-10 µg/mL	>17 µmol/L	>10 µg/mL
Nivel superior	35-51 µmol/L	20-30 µg/mL	>60 µmol/L	>35 µg/mL
Amitriptilină /nortriptilină (total medicament)	430-900 nmol/L	120-250 ng/mL	>1800 nmol/L	>500 ng/mL
Brom	9,4-18,7 mmol/L	75-150 mg/dL	>18,8 mmol/L	>150 mg/dL
Letal			>37,5 mmol/L	>300 mg/dL
Toxicitate severă			>18,8 mmol/L	>150 mg/dL
Toxicitate ușoară			6,4-18,8 mmol/L	51-150 mg/dL
Carbamazepină	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	>85 µmol/L	>20 µg/mL
Chinidină	6,2-15,4 µmol/L	2,0-5,0 µg/mL	>19 µmol/L	>6 µg/mL

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 220-3 MONITORIZAREA NIVELULUI TOXIC ȘI A NIVELULUI TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR (CONTINUARE)

Medicament	Nivel terapeutic		Nivel toxic	
	Unități SI	Unități convenționale	Unități SI	Unități convenționale
Ciclosporină				
Transplant cardiac				
> 12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
0-6 luni după transplant	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
6-12 luni după transplant	125-208 nmol/L	150-250 ng/mL	>208 nmol/L	>250 ng/mL
Transplant de plămâni				
0-6 luni după transplant	250-374 nmol/L	300-450 ng/mL	>374 nmol/L	>450 ng/mL
Transplant hepatic				
Inițiere	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
Menținere	83-166 nmol/L	100-200 ng/mL	>166 nmol/L	>200 ng/mL
Transplant renal				
> 12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
0-6 luni după transplant	208-312 nmol/L	250-375 ng/mL	>312 nmol/L	>375 ng/mL
6-12 luni după transplant	166-250 nmol/L	200-300 ng/mL	>250 nmol/L	>300 ng/mL
Clonazepam	32-240 nmol/L	10-75 ng/mL	>320 μmol/L	>100 ng/mL
Cloramfenicol				
Nivel inferior	15-31 μmol/L	5-10 μg/mL	>46 μmol/L	>15 μg/mL

Nivel superior	31-61 μmol/L	10-20 μg/mL	>77 μmol/L	>25 μg/mL
Clordiazepoxid	1,7-10 μmol/L	0,5-3,0 μg/mL	>17 μmol/L	>5,0 μg/mL
Clozapină	0,6-2,1 μmol/L	200-700 ng/mL	>3,7 μmol/L	>1200 ng/mL
Cocaină			>3,3 μmol/L	>1,0 μg/mL
Codeină	43-110 nmol/mL	13-33 ng/mL	>3700 nmol/mL	>1100 ng/mL (letal)
Cofeină	25,8-103 μmol/L	5-20 μg/mL	>206 μmol/L	>40 μg/mL
Desipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Diazepam (și metaboliți)				
Diazepam	0,7-3,5 μmol/L	0,2-1,0 μg/mL	>7,0 μmol/L	>2,0 μg/mL
Nordiazepam	0,4-6,6 μmol/L	0,1-1,8 μg/mL	>9,2 μmol/L	>2,5 μg/mL
Digoxină	0,64-2,6 nmol/L	0,5-2,0 ng/mL	>5,0 nmol/L	>3,9 ng/mL
Disopiramidă	5,3-14,7 μmol/L	2-5 μg/mL	>20,6 μmol/L	>7 μg/mL
Doxepină și nordoxepină				
Doxepină	0,36-0,98 μmol/L	101-274 ng/mL	>1,8 μmol/L	>503 ng/mL
Nordoxepină	0,38-1,04 μmol/L	106-291 ng/mL	>1,9 μmol/L	>531 ng/mL
Etanol				
Critic cu expunere acută			>54 mmol/L	>250 mg/dL
Limita legală			≥17 mmol/L	≥80 mg/dL
Modificări de comportament			>4,3 mmol/L	>20 mg/dL

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-3 MONITORIZAREA NIVELULUI TOXIC ȘI A NIVELULUI TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR (CONTINUARE)

	Nivel terapeutic		Nivel toxic	
Medicament	Unități SI	Unități convenționale	Unități SI	Unități convenționale
Etilenglicol				
Letal			>20 mmol/L	>120 mg/dL
Toxic			>2 mmol/L	>12 mg/dL
Etosuximidă	280-700 µmol/L	40-100 µg/mL	>700 µmol/L	>100 µg/mL
Everolimus	3,13-8,35 nmol/L	3-8 ng/mL	>12,5 nmol/L	>12 ng/mL
Fenitoină	40-79 µmol/L	10-20 µg/mL	>158 µmol/L	>40 µg/mL
Fenitoină liberă	4,0-7,9 µg/mL	1-2 µg/mL	>13,9 µg/mL	>3,5 µg/mL
%	**0,08-0,14**	**8-14%**		
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	>258 µmol/L	>60 µg/mL
Flecainidă	0,5-2,4 µmol/L	0,2-1,0 µg/mL	>3,6 µmol/L	>1,5 µg/mL
Gentamicină	280-700 µmol/L	40-100 µg/mL	>700 µmol/L	>100 µg/mL
Nivel inferior	0,0-4,2 µmol/L	0,0-2,0 µg/mL	>42 µmol/mL	>2 µg/mL
Nivel superior	10-21 µmol/L	5-10 µg/mL	>25 µmol/mL	>12 µg/mL
Heroină (diacetil morfină)			>700 µmol/L	>200 ng/mL (ca morfină)
Ibuprofen	49-243 µmol/L	10-50 µg/mL	>970 µmol/L	>200 µg/mL

Imipramină (și metaboliți)				
Desimipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Imipramină + desimipramină – total	563-1130 nmol/L	150-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Lamotrigină	11,7-54,7 µmol/L	3-14 µg/mL	>58,7 µmol/L	>15 µg/mL
Lidocaină	5,1-21,3 µmol/L	1,2-5,0 µg/mL	>38,4 µmol/L	>9,0 µg/mL
Litiu	0,5-1,3 mmol/L	0,5-1,3 meq/L	>2 mmol/L	>2 meq/L
Metadonă	1,0-3,2 µmol/L	0,3-1,0 µg/mL	>6,5 µmol/L	>2 µg/mL
Metamfetamină	0,07-0,34 µmol/L	0,01-0,05 µg/mL	>3,35 µmol/L	>0,5 µg/mL
Metanol			>6 mmol/L	>20 mg/dL
Metotrexat				
Doză mare (24 de ore)	<5,0 µmol/L	<5,0 µmol/L	>5,0 µmol/L	>5,0 µmol/L
Doză mare (48 de ore)	<0,50 µmol/L	<0,50 µmol/L	>0,5 µmol/L	>0,5 µmol/L
Doză mare (72 de ore)	<0,10 µmol/L	<0,10 µmol/L	>0,1 µmol/L	>0,1 µmol/L
Doză mică	0,01-0,1 µmol/L	0,01-0,1 µmol/L	>0,1 mmol/L	>0,1 mmol/L
Morfină	232-286 µmol/L	65-80 ng/mL	>720 µmol/L	>200 ng/mL
Nitroprusiat (ca tiocianat)	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Nortriptilină	190-569 nmol/L	50-150 ng/mL	>1900 nmol/L	>500 ng/mL

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-3 MONITORIZAREA NIVELULUI TOXIC ȘI A NIVELULUI TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR (CONTINUARE)

Medicament	Nivel terapeutic		Nivel toxic	
	Unități SI	Unități convenționale	Unități SI	Unități convenționale
Primidonă și metaboliți				
Fenobarbital	65-172 μmol/L	15-40 μg/mL	>215 μmol/L	>50 μg/mL
Primidonă	23-55 μmol/L	5-12 μg/mL	>69 μmol/L	>15 μg/mL
Procainamidă				
NAPA (*N*-acetilprocainamidă)	22-72 μmol/L	6-20 μg/mL	>126 μmol/L	>35 μg/mL
Procainamidă	17-42 μmol/L	4-10 μg/mL	>43 μmol/L	>10 μg/mL
Salicilați	145-2100 μmol/L	2-29 mg/dL	>2900 μmol/L	>40 mg/dL
Serolimus				
Transplant renal	4,4-15,4 nmol/L	4-14 ng/mL	>16 nmol/L	>15 ng/mL
Tacrolimus (FK 506)				
Cord				
Inițiere	19-25 nmol/L	15-20 ng/mL		
Menținere	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL		
Rinichi și ficat				
Inițiere	12-19 nmol/L	10-15 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Menținere	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL

Teofilină	56-111 µg/mL	10-20 µg/mL	>168 µg/mL	>30 µg/mL
Tiocianat				
După perfuzie cu nitroprusiat	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Fumători	52-206 µmol/L	3-12 µg/mL		
Nefumători	17-69 µmol/L	1-4 µg/mL		
Tobramicină				
Nivel inferior	0,0-4,3 µg/L	0-2 µg/mL	>4,3 µg/L	>2 µg/mL
Nivel superior	11-22 µg/L	5-10 µg/mL	>26 µg/L	>12 µg/mL
Vancomicină				
Nivel inferior	3,5-10,4 µmol/L	5-15 µg/mL	>14 µmol/L	>20 µg/mL
Nivel superior	14-28 µmol/L	20-40 µg/mL	>55 µmol/L	>80 µg/mL

TABELUL 220-4 VITAMINE ȘI OLIGOMINERALE

Specimen	Test	Valori de referință	
		Unități SI	Unități convenționale
Acid folic	ER	340-1020 nmol/L celule	150-450 ng/mL celule
Acid folic	S	12,2-40,8 nmol/L	5,4-18,0 ng/mL
Aluminiu	S	<0,2 μmol/L	<5,41 μg/L
Arsenic	SI	0,03-0,31 μmol/L	2-23 μg/L
Beta-caroten	S	0,07-1,43 μmol/L	4-77 μg/dL
Cadmiu	SI	<44,5 nmol/L	<5,0 μg/L
Coenzima Q10 (ubiquinonă)	P	433-1532 μg/L	433-1532 μg/L
Cupru	S	11-22 μmol/L	70-140 μg/d
Plumb (adult)	S	<0,5 μmol/L	<10 μg/dL
Mercur	SI	3,0-294 nmol/L	0,6-59 μg/L
Seleniu	S	0,8-2,0 umol/L	63-160 μg/L
Vitamina A	S	0,7-3,5 μmol/L	20-100 μg/dL
Vitamina B_1 (tiamină)	S	0-75 nmol/L	0-2 μg/dL
Vitamina B_2 (riboflavină)	S	106-638 nmol/L	4-24 μg/Ld
Vitamina B_6	P	20-121 nmol/L	5-30 μg/mL
Vitamina B_{12}	S	206-735 pmol/L	279-996 pg/mL
Vitamina C (acid ascorbic)	S,	23-57 μmol/L	0,4-1,0 mg/mL
Vitamina D_3, 1,25-hidroxi, total	S,P	36-180 pmol/L	15-75 pg/mL
Vitamina D_3, 0,25-hidroxi, total	P	75-250 nmol/L	30-100 ng/mL
Vitamina E	S	12-42 μmol/L	5-18 μg/mL
Vitamina K	S	0,29-2,64 nmol/L	0,13-1,19 ng/mL
Zinc	S	11,5-18,4 μmol/L	75-120 μg/dL

Abrevieri: ER, eritrocite; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral.

TABELUL 220-5 CLASIFICAREA COLESTEROLULUI LDL, TOTAL ȘI HDL

LDL-colesterol	
< 70 mg/dL	Opțiune terapeutică pentru pacienții cu risc foarte înalt
> 100 mg/dL	Optim
100-129 mg/dL	Aproape optim/mai crescut față de optim
130-159 mg/dL	Crescut la limită
160-189 mg/dL	Crescut
≥ 190 mg/dL	Foarte crescut
Colesterol total	
< 200 mg/dL	De dorit
200-230 mg/dL	Crescut la limită
≥ 240 mg/dL	Crescut
HDL-colesterol	
< 40 mg/dL	Scăzut
≥ 60 mg/dL	Crescut

Abrevieri: LDL, lipoproteine cu densitate mică; HDL, lipoproteine cu densitate mare.
Sursă: rezumatul celui de-al treilea raport al National Cholesterol Education Program (NCEP) pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipercolesterolemiei la adulți, *JAMA* 2001; 285: 2486-97. Implicațiile studiilor clinice recente ale National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. S. M. Grundy et al. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Circulation 110:227, 2004.

VALORI DE REFERINȚĂ PENTRU TESTE SPECIFICE

(Tabelele 220-6 până la 220-9)

TABLE 220-6 LICHIDUL CEFALORAHIDIAN[a]

	Valori de referință	
Constituent	**Unități SI**	**Unități convenționale**
Amoniac	15-47 µmol/L	25-80 µg/dL
Creatinină	44-168 µmol/L	0,5-1,9 mg/dl
Electroliți		
Calciu	1,0-1,5 mmol/L	2,1-3,0 meq/L
Clor	116-122 mmol/L	116-122 meq/L
Concentrația CO_2	20-24 mmol/L	20-24 meq/L
Magneziu	1,0-1,2 mmol/L	2,0-2,5 meq/L
Potasiu	2,7-3,9 mmol/L	2,7-3,9 meq/L
Sodiu	137-145 mmol/L	137-145 meq/L
Eritrocite	0	0
Glucoză	2,22-3,89 mmol/L	40-70 mg/dl
Lactat	1-2 mmol/L	10-20 mg/dl
Leucocite		
Diferențiale:		
Limfocite	60-70%	
Monocite	30-50%	
Neutrofile	Nu	
Totale	0-5 celule mononucleare pe µL	
Osmolaritate	292-297 mmol/kg apă	292-297 mosmol/L
P_{CO2}	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7,31-7,34	
Presiunea LCR		50-180 mmH_2O
Proteină mielinică de bază	<4 µg/L	
Proteine totale:		
Albumină	0,066-0,442 g/L	6,6-44,2 mg/dl
Cisternal	0,15-0,25 g/L	15-25 mg/dl
Fagocite oligoclonale (OGB)	<2 fagocite care nu sunt prezente în proba de ser	
IgG	0,009-0,057 g/L	0,9-5,7 mg/dl
Indice IgG[b]	0,29-0,59	
Lombar	0,15-0,5 g/L	15-50 mg/dl
Ventricular	0,06-0,15 g/L	6-15 mg/dl
Volumul LCR (adult)	~ 150 mL	

[a] Din moment ce concentrațiile lichidului cefalorahidian sunt valori de echilibru, este recomandată măsurarea acelorași parametri în plasma sangvină în același timp. Totuși, există un timp de latență până la atingerea echilibrului, iar nivelurile cefalorahidiene ale constituenților plasmatici, care pot fluctua rapid (precum glucoza plasmatică), pot să nu atingă valori stabile decât după o perioadă de latență semnificativă.

[b] Indice IgG = IgG LCR (mg/dL) x albumină serică (g/dL)IgG seric (g/dL) x albumina LCR (mg/dL).

TABELUL 220-7 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
17-cetosteroizi	3-12 mg/zi	3-12 mg/zi
Acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA)	0-78,8 μmol/zi	0-15 mg/zi
Acid uric (dietă normală)	1,49-4,76 mmol/zi	250-800 mg/zi
Acid vanililmandelic (VMA)	<30 μmol/d	<6 mg/zi
Aciditate titrabilă	20-40 mmol/zi	20-40 mmol/zi
Aldosteron	Dietă normală: 6-25 μg/zi	Dietă normală: 6-25 μg/zi
	Dietă hiposodată:17-44 μg/zi	Dietă hiposodată:17-44 μg/zi
	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 μg/zi	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 μg/zi
Aluminiu	0,19-1,11 μmol/L	5-30 μg/L
Amilază		4-400 U/L
Amoniac	30-50 mmol/zi	30-50 meq/zi
Arsenic	0,07-0,67 μmol/zi	5-50 μg/zi
$Beta_2$-microglobulină	0-160 μg/L	0-160 μg/L
Calciu (calciu în dietă 10 mEq/zi sau 200 mEq/zi)	<7,5 mmol/zi	<300 mg/zi
Cetone (acetonă)	Negativ	Negativ
Citrat	320-1 240 mg/zi	320-1240 mg/zi
Clor	140-250 mmol/zi	140-250 mmol/zi
Coproporfirine (tip I și III)	0-20 μmol/mol creatinină	0-20 μmol/mol creatinină
Cortizol liber	55-193 nmol/zi	20-70 μg/zi
Creatinină	8,8-14 mmol/zi	1,0-1,6 g/zi
Creatinină, ca creatinină		
Bărbați	<380 μmol/zi	<50 mg/zi
Femei	<760 μmol/zi	<100 mg/zi
Cupru	<0,95 μmol/zi	<60 μg/zi
Densitate specifică		
După 12 ore de aport de apă deliberat	≤1,003	≤1,003
După 12 ore de restricție lichidiană	>1,025	>1,025
Dopamină	392-2876 nmol/zi	60-440 μg/zi

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-7 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Eozinofile	<100 eozinofile/mL	<100 eozinofile/mL
Epinefrină	0-109 nmol/zi	0-20 µg/zi
Fosfat (fosfor) (variază cu aportul)	12,9-42,0 mmol/zi	400-1300 mg/zi
Glucoză (metoda cu gluco-oxidază)	0,3-1,7 mmol/zi	50-300 mg/zi
Hidroxiprolină	53-328 µmol/zi	53-328 µmol/zi
Iod (spot-urină)		
Clasificarea OMS a deficitului de iod:		
Deficit moderat	20-49 µg/L	20-49 µg/L
Deficit sever	<20 µg/L	<20 µg/L
Deficit ușor	50-100 µg/L	50-100 µg/L
Fără deficit	>100 µg/L	>100 µg/L
Metanefrine		
Metanefrină	30-350 µg/zi	30-350 µg/zi
Normetanefrină	50-650 µg/zi	50-650 µg/zi
Microalbumină		
Albuminurie clinică	>0,3 g/zi	>300 mg/zi
Microalbuminurie	0,03-0,30 g/zi	30-300 mg/zi
Normal	0,0-0,03 g/zi	0-30 mg/zi
Norepinefrină	89-473 nmol/zi	15-80 µg/zi
N-telopeptid, NTx		
Bărbați	21-83 nmol BCE/mmol creatinină	21-83 nmol BCE/mmol creatinină
BCE = echivalent colagenos		
Femei premenopauză	17-94 nmol BCE/mmol creatinină	17-94 nmol BCE/mmol creatinină
Femei, postmenopauză	26-124 nmol BCE/mmol creatinină	26-124 nmol BCE/mmol creatinină
Osmolalitate	500-800 kg/kg apă	500-800 kg/kg apă
Oxalat		
Bărbați	80-500 µmol/zi	7-44 mg/g
Femei	45-350 µmol/zi	4-31 mg/g
pH	5,0-9,0	5,0-9,0
Porfobilinogen	Nu	Nu
Potasiu (variază cu aportul)	25-100 mmol/zi	25-100 meq/zi

TABELUL 220-7 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Proteine	<0,15 g/zi	<150 g/zi
Proteine Bence-Jones, urină, test calitativ	Neaplicabil	Nedectabil
Proteine Bence-Jones, urină, test cantitativ		
Fără Kappa	1,4-24,2 mg/L	0,14-2,42 mg/dL
Fără Lambda	0,2-6,7 mg/L	0,02-0,67 mg/dL
Raport K/L	2,04-10,37	2,04-10,37 mg/zi
Raport clearance amilază/clearance creatinină [(Cl_{am}/Cl_{cr}) x 100]	1-5	1-5
Raport microalbumine/creatinină		
Albuminurie clinică	>34 g/mol creatinină	>300 μg/mg creatinină
Microalbuminurie	3,4-34 g/mol creatinină	30-300 μg/mg creatinină
Normal	0-3,4 g/mol creatinină	0-30 μg/mg creatinină
Raport proteine/creatinină	Bărbați: 15-68 mg/g	Bărbați: 15-68 mg/g
	Femei: 10-107 mg/g	Femei: 10-107 mg/g
Rata de filtrare glomerulară	>60 mL/min/1,73 m^3	>60 mL/min/1,73 m^3
	Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21	Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21
Reabsorbție tubulară (fosfor)	0,79-0,94 pentru încărcare filtrată	79-94% pentru încărcare filtrată
Sediment		
Bacterii	Nu	
Celule scuamoase	Nu	
Celule tubulare	Nu	
Celule vezicale	Nu	
Cilindri ceroși	Nu	
Cilindri epiteliali	Nu	
Cilindri granulari	Nu	
Cilindri hematici	Nu	
Cilindri hialini	0-5/câmp de joasă putere	
Cilindri leucocitari	Nu	
Cilindri mari	Nu	

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-7 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Cristale	Nu	
Eritrocite	0-2/câmp de înaltă putere	
Leucocite	0-2/câmp de înaltă putere	
Sodiu (în funcție de aport)	100-260 mmol/d	100-260 meq/zi
Uree	214-607 mmol/zi	6-17 g/zi

TABELUL 220-8A NUMĂRUL CELULELOR NUCLEATE DIFERENȚIATE DIN ASPIRATULA DE MĂDUVĂ HEMATOPOIETICĂ[a] (vezi HPIM-18 Cap. 57, e17)

	Valori observate (%)	95% din valoare (%)	Medie (%)
Bazofile	0-0,8	0-0,4	0,1
Celule blastice	0-3,2	0-3,0	1,4
Celule plasmatice	0-1,4	0-1,2	0,6
Eozinofile	0,4-4,2	0,3-4,2	2,2
Eozinofile plus mielocite eozinofilice	0,9-7,4	0,7-6,3	3,5
Eritroblaști			
Bărbați	18,0-39,4	16,2-40,1	28,1
Femei	14,0-31,8	13,0-32,0	22,5
Limfocite	4,6-22,6	6,0-20,0	13,1
Macrofage	0-1,8	0-1,3	0,4
Metamielocite	1-7,0	2,3-5,9	4,1
Mielocite eozinofile	0-5,0	0-2,8	1,3
Mielocite neutrofile	4-21,4	3,7-10,0	7,6
Monocite	0-3,2	0-2,6	1,3
Neutrofile			
Bărbați	21,0-45,6	21,9-42,3	32,1
Femei	29,6-46,6	28,8-45,9	37,4
Promielocite	3,6-13,2	3,2-12,4	7,8
Raport M/E			
Bărbați	1,1-4,0	1,1-4,1	2,1
Femei	1,6-5,4	1,6-5,2	2,8

[a] Pe baza aspiratelor de măduvă hematopoietică obținute de la 50 de voluntari sănătoși (30 de bărbați și 20 de femei).

Abrevieri: M:E, raport mieloid/eritroid.

Sursă: B. J. Bain: Br J Haematol, 94:206, 1996.

TABELUL 220-8B CELULARITATEA MĂDUVEI HEMATOPOIETICE

Vârstă	Valoare observată	95% din valoare	Medie
Sub 10 ani	59,0-95,1%	72,9-84,7%	78,8%
10-19 ani	41,5-86,6%	59,2-69,4%	64,3%
20-29 de ani	32,0-83,7%	54,1-61,9%	58,0%
30-39 de ani	30,3-81,3%	41,1-54,1%	47,6%
40-49 de ani	16,3-75,1%	43,5-52,9%	48,2%
50-59 de ani	19,7-73,6%	41,2-51,4%	46,3%
60-69 de ani	16,3-65,7%	40,8-50,6%	45,7%
70-79 de ani	11,3-47,1%	22,6-35,2%	28,9%

Sursă: după R. J. Hartsock et al.: Am J Clin. Pathol.; 43-226, 1965

TABELUL 220-9 ANALIZA MATERIILOR FECALE

	Valori de referință	
Test	Unități SI	Unități convenționale
Acizi grași	0-21 mmol/d	0-6 g/kg/24 ore
Alfa-1-antitripsină	≤540 mg/L	≤54 mg/d
Apă	<0,75	<75%
Azot	<178 mmol/d	<2,5 g/24 ore
Cantitate	0,1-0,2 kg/d	100-200 g/24 ore
Coproporfirină	611-1832 nmol/d	400-1200 µg/24 ore
Leucocite	Nu	Nu
Lipide		
Adult		<7 g/d
Adult cu dietă fără grăsimi		<4 g/d
pH	7,0-7,5	
Potasiu	14-102 mmol/d	14-102 mmol/L
Sânge ocult	Negativ	Negativ
Sodiu	7-72 mmol/L	7-72mmol/L
Osmolaritate	280-325 mosmol/kg	280-325 mosmol/kg
Tripsină		20-95 U/g
Urobilinogen	85-510 µmol/d	50-300 mg/24 ore
Uroporfirine	12-48 nmol/d	10-40 µ/24 ore

Sursă: adaptat după F. T. Fishvach, M. B. Dunning III: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 7[th] ed. Philadelphia, Lippincott Williams, 2004.

TESTE FUNCȚIONALE SPECIALE (TABELELE 220-10 PÂNĂ LA 220-14)

TABELUL 220-10 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE

	Valori de referință	
Test	Unități SI	Unități convenționale
17-cetosteroizi	3-12 mg/zi	3-12 mg/zi
Acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA)	0-78,8 μmol/zi	0-15 mg/zi
Acid uric (dietă normală)	1,49-4,76 mmol/zi	250-800 mg/zi
Acid vanililmandelic (VMA)	<30 μmol/d	<6 mg/zi
Aciditate titrabilă	20-40 mmol/zi	20-40 mmol/zi
Aldosteron	Dietă normală: 6-25 μg/zi	Dietă normală: 6-25 μg/zi
	Dietă hiposodată:17-44 μg/zi	Dietă hiposodată:17-44 μg/zi
	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 μg/zi	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 μg/zi
Aluminiu	0,19-1,11 μmol/L	5-30 μg/L
Amilază		4-400 U/L
Amoniac	30-50 mmol/zi	30-50 meq/zi
Arsenic	0,07-0,67 μmol/zi	5-50 μg/zi
$Beta_2$-microglobulină	0-160 μg/L	0-160 μg/L
Calciu (calciu în dietă 10 mEq/zi sau 200 mEq/zi)	<7,5 mmol/zi	<300 mg/zi
Cetone (acetonă)	Negativ	Negativ
Citrat	320-1 240 mg/zi	320-1240 mg/zi
Clor	140-250 mmol/zi	140-250 mmol/zi
Coproporfirine (tip I și III)	0-20 μmol/mol creatinină	0-20 μmol/mol creatinină
Cortizol liber	55-193 nmol/zi	20-70 μg/zi
Creatină ca creatinină		
Bărbați	<380 μmol/zi	<50 mg/zi
Femei	<760 μmol/zi	<100 mg/zi
Creatinină	8,8-14 mmol/zi	1,0-1,6 g/zi
Cupru	<0,95 μmol/zi	<60 μg/zi
Densitate specifică		
După 12 ore de restricție lichidiană	>1,025	>1,025
După 12 ore de aport de apă deliberat	≤1,003	≤1,003

TABELUL 220-10 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Dopamină	392-2876 nmol/zi	60-440 μg/zi
Eozinofile	<100 eozinofile/mL	<100 eozinofile/mL
Epinefrină	0-109 nmol/zi	0-20 μg/zi
Fosfat (fosfor) (variază cu aportul)	12,9-42,0 mmol/zi	400-1300
Glucoză (metoda cu glu-co-oxidază)	0,3-1,7 mmol/zi	50-300 mg/zi
Hidroxiprolină	53-328 μmol/zi	53-328 μmol/zi
Iod (spot-urină)		
Clasificarea OMS a deficitului de iod:		
Deficit moderat	20-49 μg/L	20-49 μg/L
Deficit sever	<20 μg/L	<20 μg/L
Deficit ușor	50-100 μg/L	50-100 μg/L
Fără deficit	>100 μg/L	>100 μg/L
Metanefrine		
Metanefrină	30-350 μg/zi	30-350 μg/zi
Normetanefrină	50-650 μg/zi	50-650 μg/zi
Microalbumină		
Albuminurie clinică	>0,3 g/zi	>300 mg/zi
Microalbuminurie	0,03-0,30 g/zi	30-300 mg/zi
Normal	0,0-0,03 g/zi	0-30 mg/zi
Norepinefrină	89-473 nmol/zi	15-80 μg/zi
N-telopeptid (cross-linkat), NTx		
Bărbați	21-83 nmol BCE/mmol creatinină	21-83 nmol BCE/mmol creatinină
Femei premenopauză	17-94 nmol BCE/mmol creatinină	17-94 nmol BCE/mmol creatinină
Femei postmenopauză	26-124 nmol BCE/mmol creatinină	26-124 nmol BCE/mmol creatinină
BCE = echivalent colagenos		
Osmolalitate	100-800 kg/kg apă	100-800 kg/kg apă
Oxalat		
Bărbați	80-500 μmol/zi	7-44
Femei	45-350 μmol/zi	4-31

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-10 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
pH	5,0-9,0	5,0-9,0
Porfobilinogen	Nu	Nu
Potasiu (variază cu aportul)	25-100 mmol/zi	25-100
Proteine	<0,15 g/zi	<150
Proteine Bence-Jones, urină, test calitativ	Neaplicabil	Nedectabil
Proteine Bence-Jones, urină, test cantitativ		
Fără Kappa	1,4-24,2 mg/L	0,14-2,42 mg/dL
Fără Lambda	0,2-6,7 mg/L	0,02-0,67 mg/dL
Raport K/L	2,04-10,37	2,04-10,37
Raport clearance amilază/clearance creatinină [(Cl_{am}/Cl_{cr}) x 100]	1-5	1-5
Raport microalbumine/creatinină		
Albuminurie clinică	>34 g/mol creatinină	>300 µg/mg creatinină
Microalbuminurie	3,4-34 g/mol creatinină	30-300 µg/mg creatinină
Normal	0-3,4 g/mol creatinină	0-30 µg/mg creatinină
Raport proteine/creatinină		
Bărbați	15-68 mg/g	15-68
Femei	10-107 mg/g	10-107
Rata de filtrare glomerulară	>60 mL/min/1,73 m³ Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21	>60 mL/min/1,73 m³ Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21
Reabsorbție tubulară (fosfor)	0,79-0,94 pentru încărcare filtrată	79-94% pentru încărcare filtrată
Sediment		
Bacterii	Nu	
Celule scuamoase	Nu	
Celule tubulare	Nu	
Celule vezicale	Nu	
Cilindri ceroși	Nu	
Cilindri epiteliali	Nu	
Cilindri granulari	Nu	
Cilindri hematici	Nu	

TABELUL 220-10 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Cilindri hialini	0-5/câmp de joasă putere	
Cilindri leucocitari	Nu	
Cilindri mari	Nu	
Cristale	Nu	
Eritrocite	0-2/câmp de înaltă putere	
Leucocite	0-2/câmp de înaltă putere	
Sodiu (variază în funcție de aport)	100-260 mmol/d	100-260 meq/zi
Uree	214-607 mmol/zi	6-17 g/zi

TABELUL 220-11 TESTE FUNCȚIONALE CIRCULATORII

Test	Valori de referință	
	Unități SI (medie)	Unități convenționale (medie)
Aportul maxim de oxigen	35 mL/min (20-60 mL/min)	35 mL/min (20-60 mL/min)
(40 mmHg) (DP, presiune VS dezvoltată)	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă
Fracție de ejecție sistolică medie ponderată angiografie);	1,83±0,56 circumferințe pe secundă	1,83±0,56 circumferințe pe secundă
velocitate medie a scurtării fibrelor circumferențiale (angiografie)		
Contracția ventriculului stâng		
Indexul contracție-bătaie	50±20,0 (g·m)/m² (30-110)	50±20,0 (g·m)/m² (30-110)
Indexul contracție pe minut a ventriculului stâng	1,8-6,6 [(kg·m)/m²]/min	1,8-6,6 [(kg·m)/m²]/min
Indexul consumului de oxigen	110-150 mL	110-150 mL
Debitul cardiac (Fisch)	2,5-3,6 L/m² de suprafață corporală pe minut	2,5-3,6 L/m² de suprafață corporală pe minut
DP când DP = 5, kPa	(37,6±12,2)/s	(37,6±12,2)/s
Fracție de ejecție: volum-bătaie/volum telediastolic (SV/EDV)	0,67±0,08 (0,55-0,78)	0,67±0,08 (0,55-0,78)
Gradientul arteriovenos de oxigen	30-50 mL/L	30-50 mL/L
Indexul de contractilitate		
Maxim ventricular stâng *dp/dt (dp/dt)*	220 kPa/s (176-250 kPa/s	1650 mmHg/s (1320-1880) mmHg/s)
Rezistența vasculară pulmonară	2-12 (kPa·s)/L	20-130 (dyn·s)/cm⁵
Rezistența vasculară sistemică	77-150 (kPa·s)/L	770-1600 (dyn·s)/cm⁵
Volum telediastolic (SV/EDV)	70±20,0 mL/m² (60-88 mL/m²)	70±20,0 mL/m² (60-88 mL/m²)
Volum telesistolic	25±5,0 mL/m² (20-33 mL/m²)	25±5,0 mL/m² (20-33 mL/m²)

Sursă: E. Braunwald et al: Heart Disease, 6th, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 2001.

TABELUL 220-12 TESTE GASTROINTESTINALE

Test	Rezultate	
	Unități SI	Unități convenționale
Debitul de acid		
Bazal		
bărbați (medie ± 1 SD)	0,8 ± 0,6 μmol/s	3,0 ± 2,0 meq/h
femei (medie ± 1 SD)	0,6 ± 0,5 μmol/s	2,0 ± 1,8 meq/h
Maximal (după administrare s.c. de histamină acid fosfat, 0,004 mg/kg corp și precedată de 50 mg prometazină sau după betazole, 1,7 mg/kg corp, sau pentagastrin 6 μg/kg corp)		
bărbați (medie ± 1 SD)	6,4 ± 1,4 μmol/s	23 ± 5 meq/h
femei (medie ± 1 SD)	4,4 ± 1,4 μmol/s	16 ± 5 meq/h
Raport debit acid bazal/debit acid maximal	≤ 0,6	≤ 0,6
Gastrină serică	0-200 μg/L	0-200 pg/L
Sucul gastric		
Reacție		
aciditate titrabilă a sucului gastric à jeun	4-9 μmol/s	15-35 meq/h
pH	1,6-1,8	1,6-1,8
Volum		
24 de ore	2–3 L	2–3 L
bazal, à jeun	30-70 mL/h	30-70 mL/h
nocturn	600-700 mL	600-700 mL
Teste de absorbție		
D-xiloză: à jeun, 25 g xiloză în apă se administrează per os dimineața		
Ser, la 2 ore după administrare	2,0-3,5 mmol/L	30-52 mg/dL
Urina se colectează în următoarele 5 ore	25% din doza ingerată	25% din doza ingerată
plasmă		>3,6 (± 1,1) μg/mL la 90 de minute
urină	> 50% recuperat în 6 ore	> 50% recuperat în 6 ore
Vitamina A: se ia o probă de sânge à jeun și se administrează oral 200 000 de unități de vitamina A uleioasă	Nivelul seric à jeun trebuie să se dubleze în 3-5 ore	Nivelul seric à jeun trebuie să se dubleze în 3-5 ore

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-12 TESTE GASTROINTESTINALE (CONTINUARE)

Test	Rezultate	
	Unități SI	Unități convenționale
Testul la secretină (funcția pancreasului exocrin): o unitate pe kgcorp, i.v.		
concentrația bicarbonatului	> 80 mmol/L	> 80 meq/L
debitul bicarbonatului în 30 de minute	> 10 mmol	> 10 meq/L
volum (sucul pancreatic) în 80 de minute	> 2,0 mL/kg	> 2,0 mL/kg

TABELUL 220-13 VALORI NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI

	Femei	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal	Bărbați	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal
Dimensiunile atriilor								
Aria AS, cm^2	<20	20-30	30-40	≥41	<20	20-30	30-40	≥41
Axa mică a AD, cm	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5
Axa mică a AD/BSA, cm/cm^2	1,7-2,5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2	1,7-2,5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2
Diametrul AS, cm	2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	≥4,7	3,0-4,0	4,1-4,6	4,7-5,2	≥5,3
Diametrul AS/BSA, cm/cm^2	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0
Volum AS, mL	22-52	53-62	63-72	≥73	18-58	59-68	69-78	≥79
Volum AS/BSA, mL/cm^2	16-28	29-33	34-39	≥40	16-28	29-33	34-39	≥40
Dimensiunile cordului drept (cm)								
Diametrul arterei pulmonare sub valva pulmonară	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0
Diametrul bazal	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9
Diametrul mediu	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2
Diametrul RVOT deasupra valvei aortice	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6
Diametrul RVOT deasupra valvei pulmonare	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2
Distanța bază-apex	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 220-13 VALORI NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI (CONTINUARE)

	Femei	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal	Bărbați	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal
Dimensiunile și funcția ventriculului drept în vedere 4-chamber								
Aria diastolică, cm^2	nov.28	29-32	33-37	≥38	nov.28	29-32	33-37	≥38
Aria sistolică, cm^2	7,5-16	17-19	20-22	≥23	7,5-16	17-19	20-22	≥23
Modificarea ariei fracționale,%	32-60	25-31	18-24	≤17	32-60	25-31	18-24	≤17
Dimensiunile ventriculului stâng								
Diametrul diastolic, cm	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	≥6,2	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	≥6,9
Diametrul diastolic/BSA, cm/m^2	2,4-3,2	3,3-3,4	3,5-3,7	≥3,8	2,2-3,1	3,2-3,4	3,5-3,6	≥3,7
Diametrul diastolic/înălțime, cm/m	2,5-3,2	3,3-3,4	3,5-3,6	≥3,7	2,4-3,3	3,4-3,5	3,6-3,7	≥3,8
Grosimea peretelui posterior, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Grosimea septului, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Funcția ventriculară stângă								
Fracție de ejecție, metoda 2 D	≥55	45-54	30-44	≤29	≥55	45-54	30-44	≤29
Scurtarea fracțională a peretelui	15-23	13-14	11.dec	≤10	14-22	dec.13	10.nov	≤9
Scurtarea fracțională endocardică (%)	27-45	22-26	17-21	≤16	25-43	20-24	15-19	≤14
Insuficiența aortică, indice de gravitate								
Fracție de regurgitație,%		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Jet CSA/LVOT CSA%		<5	mai.59	≥60		<5	mai.59	≥60

Lățime jet/lățime LVOT		<25	25-64	≥65		<25	25-64	≥65
Lățimea venei contractate		<0,30	0,30-0,60	≥0,60		<0,30	0,30-0,60	≥0,60
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm²		<0,10	0,10-0,29	≥0,30		<0,10	0,10-0,29	≥0,30
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Insuficiența mitrală, indici de gravitate								
Fracție de regurgitație,%		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Lățimea venei contractate		<0,30	0,30-0,69	≥0,70		<0,30	0,30-0,69	≥0,70
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm²		<0,20	0,20-0,39	≥0,40		<0,20	0,20-0,39	≥0,40
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Masa ventriculului stâng, metoda 2 D								
Masa, g	66-150	151-171	172-182	≥183	96-200	201-227	228-254	≥255
Masa/BSA, g/m²	44-88	89-100	101-112	≥113	50-102	103-116	117-130	≥131
Stenoza aortică, clasificare în funcție de gravitate								
Aria valvei indexată, cm²/m²		>0,85	0,60-0,85	<0,6		>0,85	0,60-0,85	<0,6
Aria valvei, cm²		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1,5	1,0-1,5	<1,0
Gradientul mediu, mmHg		<20	20-40	>40		<20	20-40	>40
Raportul vitezei		>0,50	0,25-0,50	<0,25		>0,50	0,25-0,50	<0,25
Viteza jetului aortic, m/s		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-13 VALORI NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI (CONTINUARE)

	Femei	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal	Bărbați	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal
Stenoza mitrală, clasificare în funcție de gravitate								
Aria valvei, cm²		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1,5	1,0-1,5	<1,0
Gradientul mediu, mmHg		<5	05.oct	>10		<5	05.oct	>10
Presiunea arterei pulmonare, mmHg		<30	30-50	>50		<30	30-50	>50
Volume ventriculare stângi								
Diastolic, mL	56-104	105-117	118-130	≥131	67-155	156-178	179-201	≥202
Diastolic/BSA, mL/m²	35-75	76-86	87-96	≥97	35-75	76-86	87-96	≥97
Sistolic, mL	19-49	50-59	60-69	≥70	22-58	59-70	71-82	≥83
Sistolic/BSA, mL/m²	dec.30	31-36	37-42	≥43	dec.30	31-36	37-42	≥43

Abrevieri: BSA, aria suprafeței corporale; CSA, aria secțiunii transversale; LVOT, tractul de flux ventricular stâng; RVOT, tractul de flux ventricular drept.
Sursă: valori modificate după: American Society of Echocardiology, Guidelines and Standards. *www.asecho.org/i4a/pages/index.cfm?Pageid = 3317.* Accesat în 23 februarie 2010.

TABELUL 220-14 REZUMAT AL VALORILOR UTILIZATE ÎN FIZIOLOGIA PULMONARĂ

	Simbol	Valori tipice	
		Bărbat, 40 de ani, 75 kg, 175 cm	Femei, 40 de ani, 60 kg, 160 cm
Mecanica pulmonară			
Complianța pulmonară			
Complianța dinamică la 20 de respirații pe minut	C dyn 20	0.25 ± 0.05 L/cmH_2O	
Complianța plămânilor (statică)	CL	0.2 L cmH_2O	
Complianța plămânilor și a toracelui	C(L + T)	0.1 L cmH_2O	
Presiunea de recul static la capacitatea pulmonară totală	P_{st} TLC	25 ± 5 cmH_2O	
Rezistența la fluxul de aer			
Conductanță specifică	SGa_w	>0,13 cmH_2o/s	
Rezistența căilor respiratorii	Raw	<2,5 (cmH_2o/s)/L	
Rezistența pulmonară	RL (R_L)	<3,0 (cmH_2o/s)/L	
Spirometrie – curbe de volum-timp			
Capacitate vitală forțată	FVC/CVF	5,0 L	3,4 L
FEV1/FVC	FEV_1%	80%	78%
Flux expirator maxim	MMEF (FEF 25–75)	4,1 L/s	3,2 L/s
Rata fluxului expirator maxim	MEFR (FEF 200–1200)	9,0 L/s	6,1 L/s
Volum expirator maxim într-o secundă	FEV_1	4,0 L	2,8 L

(*continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 220-14 REZUMAT AL VALORILOR UTILIZATE ÎN FIZIOLOGIA PULMONARĂ (CONTINUARE)

	Simbol	Valori tipice	
		Bărbat, 40 de ani, 75 kg, 175 cm	Femei, 40 de ani, 60 kg, 160 cm
Spirometrie – curbe flux-volum			
Flux expirator maxim la 50% din capacitatea vitală expirată	V_{max} 50 (FEF 50%)	5,0 L/s	4,0 L/s
Flux expirator maxim la 75% din capacitatea vitală expirată	V_{max} 75 (FEF 75%)	2,1 L/s	2,0 L/s
Presiuni respiratorii statice maximale			
Presiune expiratorie maximă	MEP	>200 cmH_2O	>140 cmH_2O
Presiune inspiratorie maximă	MIP	>110 cmH_2O	>70 cmH_2O
Schimbul de gaze (la nivelul mării)			
Bicarbonatul arterial	HCO_3^-	24 + 2 meq/L	
Capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (o singură respirație)	DL_{CO}	37 mL CO/min/mmHg 27 mL CO/min/mmHg	
Excesul de baze	BE	0 ± 2 meq/L	
Gradient O_2 alveolar-arterial	$P(A - a)AO_2$	≤2,7 kPa ≤20 kPa (≤24 mmHg)	
pH sângelui arterial	pH	7,40 ± 0,02	
Presiunea arterială a O_2	Pao_2	12,7 ± 0,7 kPa (95 ± 5 mmHg)	
Presiunea arterială a CO_2	$Paco_2$	5,3 ± 0,3 kPa (40 ± 2 mmHg)	
Saturația arterială a O_2	Sao_2	0,97 ± 0,02 (97 ± 2%)	

Spațiul mort fiziologic, raportul spațiu mort/volum de aer			
Repaus	V_D/V_T	$\leq 35\%\ V_T$	
Efort		$\leq 20\%\ V_T$	
Volumul spațiului mort	V_D	2 mL/kg greutate corporală	
Volume pulmonare			
Capacitate inspiratorie	IC	3.7 L	2.3 L
Capacitate pulmonară totală	TLC	6.9 L	4.9 L
Capacitate reziduală funcțională	FRC	3.3 L	2.6 L
Capacitate vitală	VC	5.0 L	3.4 L
Volum expirator de rezervă	ERV	1.4 L	1.1 L
Volum rezidual	RV	1.9 L	1.5 L

Sursă: A. H. Morris et al.: *Clinical Pulmonary Function Testing. A manual of Uniform Laboratory Procedures*, 2nd ed. Salt Lake City, Utah, Intermountain Thoracic Society, 1984.

DIVERSE (TABELUL 220-15)

TABELUL 220-15 FLUIDE CORPORALE ȘI ALTE DATE GLOBALE

	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Fluide corporale		
Extracelulare	20-30% din greutatea corporală	
Intracelulare	30-40% din greutatea corporală	
Volumul total al lichidelor din organism	50% (în obezitate) la 70%	
Indicele de masă corporală	18,5-24,9 kg/m²	18,5-24,9 kg/m²
Lichidul ascitic: vezi Cap. 49		
Sânge		
Volum total		
Bărbați	69 mL/kg de greutate corporală	
Femei	65 mL/kg de greutate corporală	
Volum eritrocital		
Bărbați	30 mL/kg de greutate corporală	1,15-1,21 L/m² de suprafață corporală
Femei	25 mL/kg de greutate corporală	0,95-1,00 L/m² de suprafață corporală
Volum plasmatic		
Bărbați	39 mL/kg de greutate corporală	
Femei	40 mL/kg de greutate corporală	

INDEX

GLOSAR

A_2	zgomotul aortic 2
AAN	anticorpi antinucleari
ABG	gaze sangvine arteriale
ADH	hormonul antidiuretic
AINS	antiinflamatoare nesteroidiene
AIT	accident vascular ischemic tranzitor
AR	artrita reumatoidă
ARDS	sindromul de detresă respiratorie a adultului
AS	atriul stâng
AST	aspartat aminotransferază
ATI	secţia de terapie intensivă
BA	boala Alzheimer
BP	boala Parkinson
BPOC	boala pulmonară obstructivă cronică
BRD	bloc de ramură dreaptă
BRS	bloc de ramură stângă
CF	fixarea complementului
CID	coagulare intravasculară diseminată
CMV	citomegalovirus
CPK	creatinfosfokinază
CPT	capacitate pulmonară totală
CPV	contracţii premature ventriculare
CT	tomografie computerizată
DAS	deviaţie axială stângă
DPAC	dializă peritoneală ambulatorie continuă
EBV	virusul Epstein-Barr
ECG	electrocardiogramă
EEG	electroencefalogramă
ELISA	testul de imunoadsorbţie cu anticorpi marcaţi enzimatic (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)
EMG	electromiogramă
EOM	mişcări extraoculare
EP	embolie pulmonară
FA	fibrilaţie atrială
FDA	Food and Drug Administration (SUA)
FSH	hormonul de stimulare foliculară
G6PD	glucozo-6-fosfat dehidrogenază
GI	gastrointestinal
Hb	hemoglobină
HDL	lipoproteine cu densitate înaltă
HIV	virusul imunodeficienţei umane
HLG	hemoleucogramă
HPV	papilomavirusul uman
Ht	hematocrit
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
ICC	insuficienţă cardiacă congestivă
ICRS	infecţii de căi respiratorii superioare
IFN	interferon
Ig	imunoglobuline
IL	interleukină
IM	infarct miocardic
IMC	indexul de masă corporală

GLOSAR

ITU — infecții de tract urinar
IVP — pielogramă intravenoasă
LCR — lichid cefalorahidian
LDH — lactat dehidrogenază
LDL — lipoproteine cu densitate joasă
LES — lupus eritematos sistemic
LH — hormonul luteinizant
LLC — leucemie limfocitară cronică
LMC — leucemie mieloidă cronică
ORL — oto-rino-laringologie
p.o. — per os
P_2 — zgomot doi pulmonar
P_{aO2} — presiunea parțială a O_2 în sângele arterial
P_{AO2} — presiunea parțială a O_2 în sângele alveolar
PCR — reacția de polimerizare în lanț
PL — puncție lombară
PMN — polimorfonucleare
PPD — proteină purificată derivată, test cutanat pentru tuberculoză
PVC — presiune venoasă centrală
PVJ — presiune venoasă jugulară
RFG — rata de filtrare glomerulară
s.c. — subcutanat
s.l. — sublingual
S1, ... S4 — zgomote cardiace, de la 1 la 4
SARS — sindrom respirator acut sever
SIDA — sindromul imunodeficienței umane
SLA — scleroza laterală amiotrofică
SNC — sistem nervos central
SPECT — tomografia computerizată cu emisia unui singur foton
TA — tensiune arterială
TFH — teste funcționale hepatice
TFP — teste funcționale pulmonare
TNF — factor de necroză tumorală
TP — timp de protrombină
TPT — timp parțial de tromboplastină
TR — tușeu rectal
TVP — tromboză venoasă profundă
UV — ultraviolete
VCI — vena cava inferioară
VCS — vena cava superioară
VD — ventricul drept
VDRL — test pentru depistarea sifilisului
VEMS — volumul expirator maxim pe secundă
VHS — virusul herpes simplex
VS — ventricul stâng
VSH — viteza de sedimentare a hematiilor
VZV — virusul varicelo-zosterian

LONGO
FAUCI
KASPER
HAUSER
JAMESON
LOSCALZO

HARRISON

MANUAL DE **MEDICINĂ**

Având la bază ediția a 18-a a renumitului *Harrison's Principles of Internal Medicine*, această lucrare cuprinde aspectele esențiale ale diagnosticului, ale manifestărilor clinice și ale tratamentului celor mai importante afecțiuni care se pot întâlni în practica medicală curentă.

Manualul reprezintă o sursă rapidă de informații atât pentru studenți, cât și pentru clinicieni. Datorită formatului său, este ușor de consultat, cititorul putând localiza cu rapiditate informația dorită pentru formularea diagnosticului inițial, o descriere sumară a fiziopatologiei și o schiță de tratament în timpul scurt pe care îl oferă consultația în cabinetul medical.

Utilizând scheme, grafice, algoritmi și tabele, lucrarea acoperă fiecare arie a medicinei clinice, incluzând:

- etiologia și epidemiologia
- fiziopatologia relevantă clinic
- semne și simptome
- diagnosticul diferențial
- examene de laborator
- tratament medicamentos
- recomandări practice